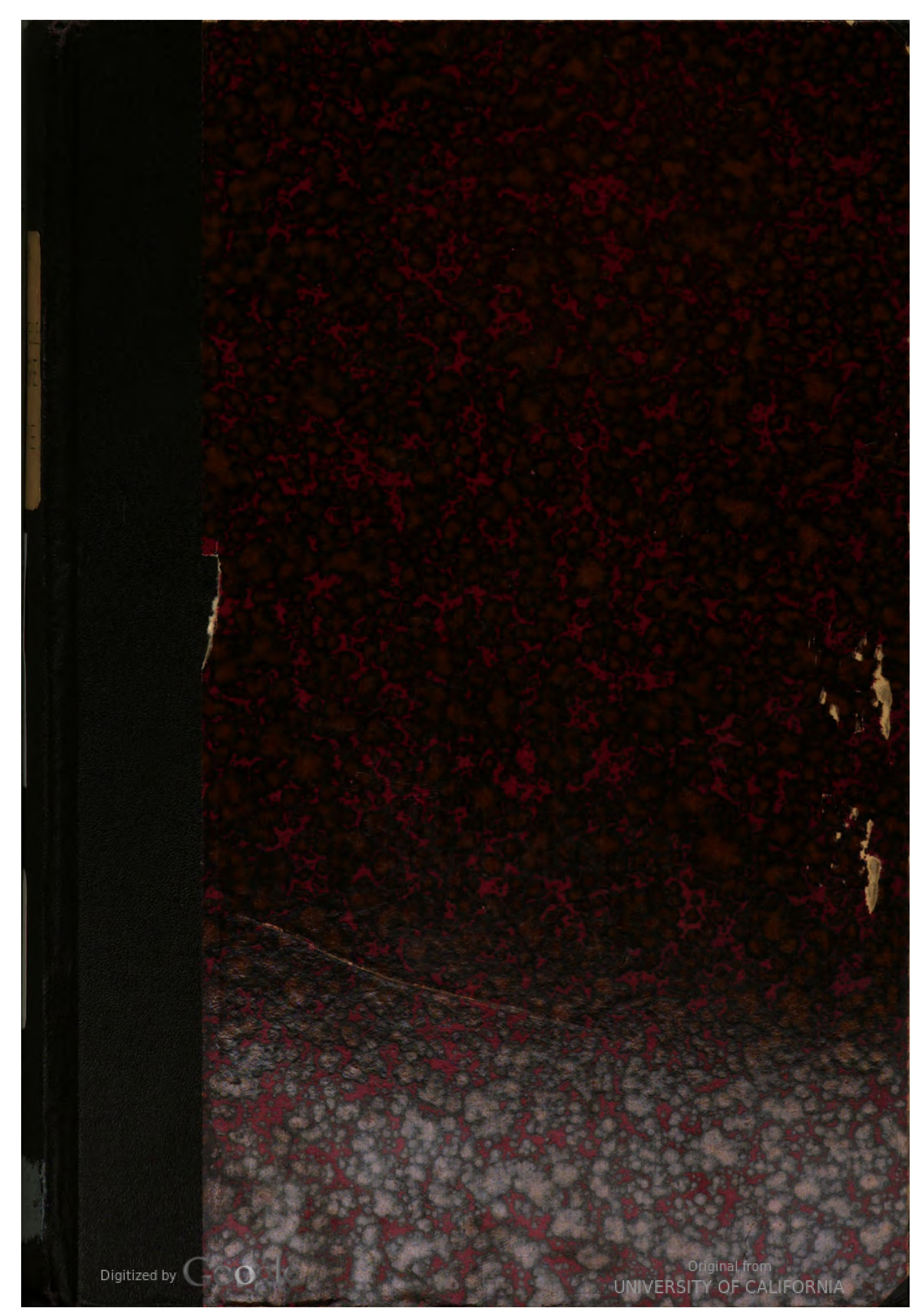
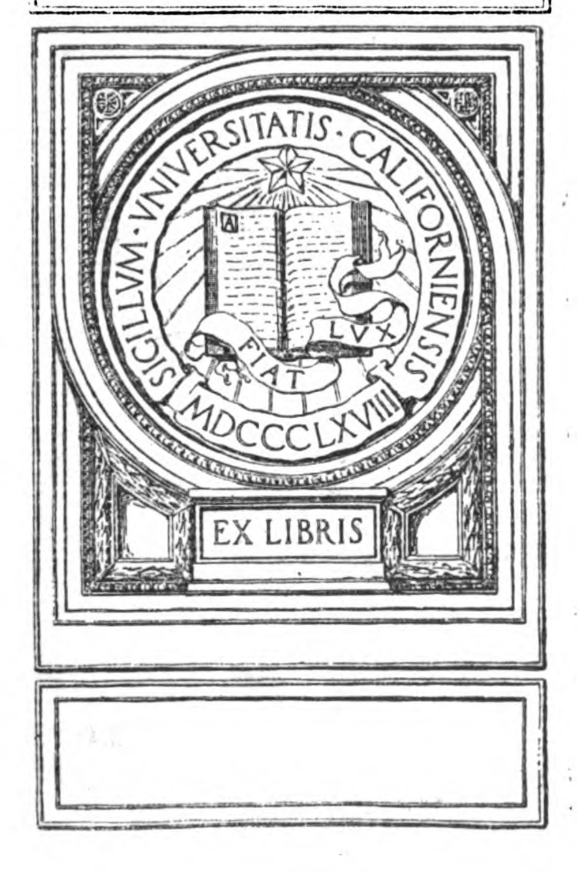



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

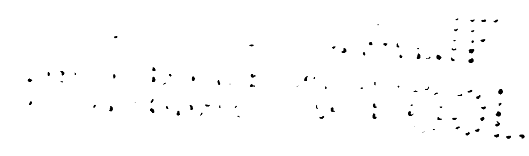
HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

ELFTER BAND.

MIT 9 TAFELN, 40 ABBILDUNGEN UND 94 CURVEN IM TEXT.



BERLIN 1912.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.





Inhalt.



(Heft 2: Ausgegeben am 9. Juli 1912.)

(Heft 3: Ausgegeben am 31. August 1912.)



I.

Aus der inneren Abtheilung des Krankenhauses Berlin-Pankow.

Chemische Blutuntersuchungen.[1]

Von

M. Bönniger.

Einwandfreie chemische Blutuntersuchungen beim gesunden und kranken Menschen existiren kaum. Zunächst scheiden alle Untersuchungen des Gesammtblutes als werthlos aus, soweit sie sich auf Stoffe beziehen, die auf Serum und Körperchen nicht gleichmässig vertheilt sind. Ebenso sind Bestimmungen des Blutkörperchenbreies nicht einwandfrei. Niemals bekommt man durch Centrifugiren in grösseren Gläsern serumfreie Blutkörperchen. Noch viel gröbere Fehler ergiebt die Methode, die Blutkörperchen spontan absedimentiren zu lassen. Ebenso sind alle Verfahren fehlerhaft, welche die Blutkörperchen einer Waschung unterziehen, da es keine Lösung giebt, in denen die Blutkörperchen völlig unverändert bleiben. Ganz unzulässig sind alle Zusätze von Salzen, welche das Volumen der Blutkörperchen verändern, wie z. B. das beliebte Natriumoxalat.

Das einzige wirklich exacte Verfahren ist die Bestimmung am Serum und Gesammtblut und Umrechnung auf die Blutkörperchen mit Hülfe des Blutkörperchenvolumens. Derartige Untersuchungen giebt es nur ganz vereinzelt; eine grössere Reihe, so viel mir bekannt, nur in einer Arbeit von Kossler[2]), der die Methode von Bleibtreu benutzte. Diese Arbeit hat nicht die Beachtung gefunden, die sie verdient hat. Warum die Untersuchungen Kossler's keine Nachprüfungen und Erweiterungen erfahren haben, dürfte in erster Linie an der Umständlichkeit der in einzelnen Fällen anscheinend auch nicht ganz zuverlässigen Methode liegen.

Die Bestimmung des Blutkörperchenvolumens gestaltet sich ausserordentlich einfach durch das von mir angegebene Blutkörperchen-Volummeter[3]). Ich konnte den mathematischen Beweis für die grosse Zuverlässigkeit dieser Methode erbringen. Verdünnt man eine bestimmte

1) Die Untersuchungen stammen zum grössten Theil aus dem Jahre 1909. Das wesentliche Ergebniss wurde auf dem Congress für Innere Medicin 1910 bereits mitgetheilt.

2) Centralbl. f. inn. Med. Bd. 97. No. 26—29.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 4. Verfertigt von P. Altmann, Berlin NW., Luisenstr.



Menge defibrinirten Blutes mit einer abgemessenen Menge (etwa gleiche Theile) Serum einer anderen Portion desselben Blutes, so müsste offenbar das Blutkörperchenvolumen des verdünnten Blutes um die Hälfte kleiner sein als das des ursprünglichen, wenn kein Serum mehr zwischen den Blutkörperchen enthalten wäre. Bliebe noch ein irgendwie in Betracht kommender Rest, so müsste das Blutköperchenvolumen des verdünnten Blutes um mindestens diesen Betrag kleiner werden. Thatsächlich weicht der gefundene Werth von dem berechneten nur wenig ab. Praktisch kann man die Blutkörperchensäule als serumfrei ansehen. Für sehr hohe Blutkörperchenvolumina scheinen die Fehler etwas grösser zu sein. Schlägt man den umgekehrten Weg ein und nimmt von dem Blut einen bestimmten Theil des Serums ab, so ergiebt sich ein deutlich höherer Werth, als der Berechnung entspricht. Es empfiehlt sich deshalb auch nicht, längere Röhrchen zum Centrifugiren zu nehmen, wie es z. B. Kottmann vorschlägt.

Ich möchte hier einen von meinen diesbezüglichen Versuchen anführen.

Die Abmessungen wurden mit der Pipette ausgeführt. Lässt man das Blut sehr langsam ausfliessen, so lassen sie sich genau machen. Ich habe einen derartigen Versuch mit der Waage controlirt. Die Uebereinstimmung war eine tadellose.

Bei der Mischung: 10 ccm Blut mit einem Blutkörperchenvolumen von 51,1 + 10 ccm Serum fand sich ein Volumen von 25,2 pCt.

50 ccm Blut — 16 ccm Serum ein Volumen von 76,3 pCt.

Die Berechnung ergiebt:

In 10 ccm des ursprünglichen Blutes sind	5,11	ccm Blutkörperchen
in 20 des verdünnten ebenso	5,11	„ „
also in 100	25,55	„ „
In 50 ccm des ursprünglichen Blutes sind	25,55	ccm Blutkörperchen
in 34 des eingedickten (—16 Serum) ebenso	25,55	„ „
also in 100	75,15	„ „

Die Differenz zwischen berechnetem und gefundenem Werth beträgt also bei der Verdünnung 0,35, bei der Anreicherung 1,15. Man kann demnach für mittlere und kleine Volumina die Blutkörperchensäule als serumfrei ansehen. Es ist somit der mathematische Beweis erbracht, dass die Methode nicht nur Vergleichswerthe liefert sondern absolut richtige Zahlen.

Für ganz schwere Anämien fehlen einwandfreie Analysen bisher ganz, weil hier die Umrechnung auf das Volumen der Blutkörperchen zu ganz ungeheuren Fehlern führen muss. Das lässt sich vermeiden, indem man einen grösseren Theil des Serums dem Blute abnimmt und nun an dem Blutkörperchen-angereicherten Blut die Bestimmungen vornimmt.

Da mir die Zeit und die nöthigen Arbeitskräfte für eine umfassende Analyse des Blutes fehlen, habe ich mich auf die Bestimmung des Eiweisses und des wichtigsten Mineralbestandtheils des Chlors beschränkt.



Das letztere wurde nach Veraschung mit wenig Soda nach Volhard titrirt[1]). Für das Eiweiss wurde der N-Gehalt nach Kjeldahl bestimmt. Für die Cl-Bestimmungen wurden 5, für die N-Bestimmungen 2 ccm Blut bezw. Serum verwendet.

Weiter schien es mir von Werth auch das specifische Gewicht der Blutkörperchen zu berechnen, um damit dem des Gesammtblutes endlich einmal einen Sinn zu geben. Aus dem specifischen Gewicht des Gesammtblutes können wir nichts weiter entnehmen, als dass die Masse der Blutkörperchen abgenommen hat[2]), da der Eiweissgehalt der Blutkörperchen etwa 4 mal so gross ist wie der des Serums. Das können wir aber mit anderen Methoden z. B. mittels der Volumenbestimmung sehr viel leichter feststellen. Die Werthschätzung dieser Zahl an sich hat nicht die geringste Berechtigung. Das specifische Gewicht wurde mit Pyknometern von 5—12 ccm bestimmt.

Die Berechnung des specifischen Gewichts der Blutkörperchen geschieht nach der Formel:

$$\frac{100 \,.\, S_{Bl.} - \text{Ser.Vol.} \,.\, S_{Ser.}}{\text{Bk.Vol.}} = x.$$

Worin $S_{Bl.}$ das specifische Gewicht des Gesammtbluts, $S_{Ser.}$ das specifische Gewicht des Serums bedeutet.

Nach derselben Formel lassen sich N und Cl berechnen.

Das Blut wurde durch Aderlass aus der Vene entnommen, eine gewisse Stauung lässt sich ja dabei nicht vermeiden. Dies ist deshalb von Bedeutung, da nach einer Reihe von Autoren die Blutkörperchen im gestauten Blut grösser sind als im arteriellen (Hamburger, von Limbeck, von Koranyi). Ich werde auf diese Verhältnisse an anderer Stelle zurückkommen und bemerke nur, dass nach meinen Erfahrungen die Unterschiede des venösen und arteriellen Blutes nicht so bedeutend sind, dass dadurch der Werth der Untersuchungen in Frage gestellt wird. Immerhin halte ich gerade aus diesem Grunde die gewöhnliche Defibrinirung mittels eines Glasstabes für zweckmässig, weil dadurch eine möglichst grosse Gleichmässigkeit erzielt wird, indem das Blut arterialisirt wird.

In den Tabellen habe ich der Vollständigkeit halber weiterhin die Zahlen für den Hämoglobingehalt des Blutes (zum grössten Theil mit Sahli's Hämometer in letzter Zeit mit Plesch's Hämoglobinometer bestimmt angeführt), ferner die Zahlen für die rothen Blutkörperchen; daraus und dem Volumen berechnet den Färbeindex im alten Sinne und den wahren Färbeindex d. h. die Relation von Hb zu Volumen, endlich die Grösse der rothen Blutkörperchen. Auf diese für die klinische Blutuntersuchung so wichtigen Dinge gehe ich jedoch hier nicht weiter ein,

1) Ganz unerklärlich ist mir das Bedürfniss einzelner Autoren nach besseren Methoden für die Cl-Bestimmung im Blut, da es eine einfachere wie die Veraschung kaum geben kann. Nach einiger Uebung erzielt man in $^1/_4$ Stunde bei schwach brennender Flamme ein wasserklares Filtrat bei 5 ccm Blut.

2) Conf. z. B. Tabelle III, No. 4 und die Tabelle V.



da ein grosses einschlägiges Material an anderer Stelle veröffentlicht werden soll.

Das specifische Gewicht des Serums ist normaliter wie bekannt etwa 1032. Doch kommt bei sonst normalen Verhältnissen auch ein auffallend niedriges specifisches Gewicht vor, wie z. B. Tab. 1, No. 4. Auch der N-Gehalt ist dementsprechend herabgesetzt. Ob diesem Befunde eine pathologische Bedeutung zukommt, vermag ich nicht zu sagen.

Bemerkenswerth ist, dass bei der perniciösen Anämie anscheinend das specifische Gewicht des Serums stets herabgesetzt, während bei den secundären Anämien dasselbe bei schwersten sonstigen Veränderungen annähernd normal sein kann (Tab. 2, No. 4).

Ein ganz auffällig hoher Werth fand sich in einem Falle von Polycythämie, wie er meines Wissens noch nicht beobachtet worden. Für die Auffassung der Genese dieser Erkrankung dürfte ein solcher Befund, sofern er in anderen Fällen auch erhoben würde, wohl von Bedeutung sein. Da zum Bilde der Erkrankung die Nephritis gehört, diese aber zur Abnahme des Eiweissgehalts führt, so ist der Befund nur im Beginn der Erkrankung zu erwarten. Auch in diesem Falle wurde bei einer späteren Untersuchung ein normales specifisches Gewicht festgestellt.

Das specifische Gewicht des Gesammtblutes verdient als solches nicht registrirt zu werden. Dagegen ist das der rothen Blutkörperchen von grösstem Interesse. Normaliter beträgt dasselbe nach meinen Untersuchungen 1094—1098. Bisher ist diese Zahl nicht berechnet worden. Rechnen wir die Zahlen Kossler's nach, so kommen wir allerdings zu ganz erheblich grösseren Schwankungen, 1092—1111. Es mögen hier Ungenauigkeiten in der Volumenbestimmung die Schuld tragen[1]).

Bei fast allen secundären Anämien ist nun das specifische Gewicht der Blutkörper erheblich herabgesetzt bis zu 1071. Bemerkenswerth ist, dass das specifische Gewicht des Serums zuweilen selbst bei sehr schweren Anämien fast keine Veränderung zeigt.

Im Gegensatz zu den secundären Anämien ist das specifische Gewicht bei den perniciösen nur wenig herabgesetzt, in einem Falle fand sich sogar eine nicht unbeträchtliche Erhöhung mit einer entsprechenden Vermehrung des N-Gehalts. Die Angabe v. Jaksch's, dass der N-Gehalt der Blutkörperchen bei der perniciösen Anämie vermehrt sei, trifft also in der Mehrzahl der Fälle nicht zu. Immerhin ist das specifische Ge-

1) Zu meinem grössten Erstaunen finde ich in einer soeben von v. Behring veröffentlichten Tabelle von Blutuntersuchungen aus der Marburger Klinik (Berlin 1912) Werthe von 1138 und 1140 angegeben bei einem Eiweissgehalt von 17,8 (!), beziehungsweise 61,0.

Wie die Autoren zu diesen Zahlen kommen, ergiebt sich (bei dem 2. angeführten Fall, No. 14) aus der Plasmavolumenzahl, die sicherlich falsch ist. Ein Blutkörperchenvolumen von 28,2 eine Zahl von 4,6 Mill. und ein Hämoglobingehalt von 118 ist eine Unmöglichkeit. Das kann ich auf Grund vieler Hundert Untersuchungen behaupten. Hier kann nur ein Irrthum vorliegen oder eine fehlerhafte Methodik. Da die Tabelle auch sonst mancherlei Unstimmigkeiten aufweist, bin ich geneigt, das Letztere anzunehmen.



wicht der Blutkörperchen hier ein differentialdiagnostisches werthvolles, da bei allen schwereren secundären Anämien die entsprechenden Werthe stark herabgesetzt sind.

Tabelle I. **Gesunde.**

Lauf. Nr.	Serum			Blutkörperchen					
	spec. Gewicht	Cl pCt.	N pCt.	spec. Gewicht	Cl pCt.	N pCt.	Vol. pCt.	Zahl	Grösse μ^3
1.	1031	0,39	1,39	1097,5 (1060,4)[1]	0,19	6,18	44	5,6	78
2.	1032	—	—	1096,7 (1063,7)	—	—	49	—	—
3.	1032	—	1,29	1097 (1060)	—	6,3	43	5,8	74
4.	1026	—	1,25	1096 (1060)	—	5,95	47	5,4	87
5.	1028,7	—	1,28	1098	—	6,3	42	5,8	72
6.	—	0,39	—	—	0,14	—	40	—	—
7.	—	0,4	—	—	0,19	—	47,5	—	—
8.	—	0,41	—	—	0,14	—	47	—	—
9.	1029,4	—	1,3	1094,4	—	5,9	44	5,4	81
10.	—	0,362	—	—	0,15	—	51	—	—
11.	—	0,36	—	—	0,18	—	54	—	—
12.	1030	—	1,4	1094,7	—	6,2	51	—	—

Tabelle II. **Secundäre Anämien.**

Lauf. Nr.		Serum			Blutkörperchen								
		spec. Gew.	Cl pCt.	N pCt.	spec. Gewicht	Cl pCt.	N pCt.	Vol. pCt.	Zahl	Hb	F.I.(Zahl)	F.I.(Vol.)	Grösse μ^3
1.	Posthämorrhagische in Abheilung	1027	—	1,2	1092	—	5,78	37	5 400 000	70	0,65	0,86	68
2.	Nephritis Arterio-sclerose	1026,8	0,39	1,21	1087,2	0,21	5,41	22	2 130 000	46	0,61	0,95	61
3.	Krebskachexie	1024	—	1,06	1085 (1034)	—	5,18	18,5	2 590 000	41	0,75	1,0	70
4.	Carcin. ventriculi	1030	0,36	1,15	1082 (1034,1)	0,19	4,29	18	2 900 000	37	0,58	0,77	68
5.	Carcin. Bauchfell	1024,5	—	0,97	1077,5	—	4,8	14	2 000 000	24	0,61	0,75	70
6.	Unbekannter Ursache	1028,7	—	1,25	1081	—	4,9	18	2 650 000	38	0,7	1,0	67
7.	Postabort. Sepsis	1025	—	1,04	1071	—	4,65	8	1 256 000	17	0,82	0,75	63

Tabelle III. **Perniciöse Anämien.**

Lauf. Nr.	Serum			Blutkörperchen								
	spec. Gew.	Cl pCt.	N pCt.	spec. Gew.	Cl pCt.	N pCt.	Vol. pCt.	Zahl	Hb	F.I.(Zahl)	F.I.(Vol.)	Grösse μ^3
1.	1023,6	0,37	0,96	1095,7 (1031,7)	0,14	5,86	12,8	1 400 000	28	1,0	1,06	86
2.	1023	0,39	0,97	1094 (1034)	0,17	5,81	16,3	970 000	34	1,7	0,94	170
3.	1024,7	—	1,06	1094,4 (1026,6)	—	6,02	6	520 000	13,5	1,3	1	116
4.	1024,5	—	1,04	1103 (1029)	—	6,61	8,5	720 000	20	1,3	1,1	103
5.	1023,6	—	1,07	1092,1	—	5,5	17	1 300 000	40	1,3	1,06	130
6.	1024	—	1,01	1099	—	6,23	8	700 000	17	1,85	1	120
7.	1028	—	1,2	1098	—	6,37	30	2 410 000	73	1,5	1,2	124

1) Die eingeklammerten Zahlen bedeuten das specifische Gewicht des Gesammtblutes.

Tabelle IV. **Herz- und Nierenkrankheiten.**

Lauf. Nr.		Serum			Blutkörperchen								
		spec. Gew.	Cl pCt.	N pCt.	spec. Gew.	Cl pCt.	N pCt.	Vol. pCt.	Zahl	Hb	F.I.(Zahl)	F.I.(Vol.)	Grösse μ^3
1.	Nephritis chron. ohne Oedeme	1030,5	0,37	1,39	1092,8 (1066)	0,15	5,77	57	7 500 000	—	—	—	76
2.	Nephritis chron. ohne Oedeme	1028,2	0,37	1,19	1092,9 (1050.2)	0,16	5,92	32	—	—	—	—	—
3.	Schrumpfniere, Spur von Oedemen verschwunden	1029	0,36	1,27	1095 (1061)	0,16	5,74	48,5	—	107	—	1,0	—
4.	Nephr. chron., Cirrhosis hepatis. Oedeme	1025	0,38	1,15	1085 (1063)	0,17	5,32	63	—	—	—	—	—
5.	Nephritis chron. Cirrhosis hepat., Herzinsufficienz, Oedeme	1026,8	0,37	1,11	1093,7 (1057,6)	0,17	5,84	46	—	—	—	—	—
6.	Mitralfehler, Herzinsufficienz, Stauung, geringe Oedeme	1026	0.4	1,1	1094,3 (1054)	0,16	5.83	41	—	—	—	—	—
7.	Nephr. chron., Oedeme	1020,7	0,37	0,82	1090,7 (1041,7)	0,19	5,81	30	4 700 000	63	0,65	1,0	63
8.	Acute Nephritis	—	0,39	—	—	0,078	—	38,5	—	—	—	—	—

Tabelle V. **Polycythämien.**

	Serum			Blutkörperchen								
	spec. Gew.	Cl pCt.	N pCt.	spec. Gew.	Cl pCt.	N pCt.	Vol. pCt.	Zahl	Hb	F.I.(Zahl)	F.I.(Vol.)	Grösse μ^3
Frau	1043	—	1,92	1095 (1084)	—	5,88	85	13 000 000	—	—	—	65
Dieselbe einige Wochen später	1032	—	1,45	1090 (1080,6)	—	5,67	84	12 000 000	173	0,71	1	69
Dieselbe . . .	—	—	—	—	—	—	—	11 000 000	180 (Pl.)	0,8	1,1	66
Mann	1031,4	—	1,4 4	1090,5	—	5,74	78	8 000 000	180	1,0	1,0	90

Tabelle VI. **Verschiedene Krankheiten.**

Lauf. Nr.		Serum			Blutkörperchen								
		spec. Gew.	Cl pCt.	N pCt.	spec. Gew.	Cl pCt.	N pCt.	Vol. pCt.	Zahl	Hb	F.I.(Zahl)	F.I.(Vol.)	Grösse μ^3
1.	Pneumonie	1027,3	0,35	—	1091,4 (1060)	0,195	—	51	—	—	—	—	—
2.	Lungentuberculose letztes Stadium	1026	0,30	1,13	1087	0,15	5,39	47	—	92	—	0,9	—
3.	do.	1021,5	0.32	0,82	1088	0,125	5,46	40	—	80	—	1,0	—
4.	do.	1025	0,355	1,12	1085,4	0,14	5,43	34	5 500 000	75	0,75	1.0	62
5.	Phthisis progressa	1030,6	0,355	1,3	1090	0,16	5,88	43	5 700 000	95	0,82	1,0	74

Der Eiweiss- resp. N-Gehalt geht, wie nicht anders zu erwarten war, dem specifischen Gewicht annähernd parallel. Ich betone noch einmal die auffällige Unabhängigkeit des Eiweissgehalts vom Serum und Blutkörperchen. Das hängt offenbar mit der Sonderstellung zusammen, die

das Hämoglobin unter den Eiweisskörpern einnimmt. Natürlich ist diesem auch der ausserordentliche N- bezw. Eiweissgehalt der Blutkörperchen zuzuschreiben, der den aller anderen Gewebe um ein beträchtliches übertrifft. Der Eiweissgehalt der normalen Blutkörperchen beträgt annähernd 35 Gewichtsprocente, bei dem einen Fall von perniciöser Anämie bestehen die Blutkörperchen fast zur Hälfte ihres Gewichts aus Eiweisssubstanz (41 pCt.). Der N-Gehalt geht dem Hämoglobingehalt annähernd parallel in demselben Fall von perniciöser Anämie ist der wahre Färbeindex, d. h. bezogen auf das Volumen, deutlich erhöht.

So wird der Eiweissgehalt des sonst eiweissreichsten Gewebes, der Muskelsubstanz, in neueren Analysen von Magnus-Levy[1]) auf etwa 19 pCt. angeben.

Indessen ist doch in mehreren Fällen das specifische Gewicht und N deutlich herabgesetzt, während der Hämoglobingehalt der Blutkörperchen ganz normal ist (z. B. Tab. 2, No. 3 und Tab. 6, No. 4). Nun ist wohl die Sahli'sche Methode der Hämoglobinbestimmung für derartige Untersuchungen nicht ausreichend. Aber auch bei Kossler, der den Hämoglobingehalt mittels des Extinctionscoefficienten bestimmte, finden sich auffällig divergirende Werthe für N und Hämoglobingehalt, sogar auch bei normalen Menschen. Ich habe seine Zahlen für den Hämoglobingehalt in die entsprechenden N-Werthe umgerechnet.

In der Tab. 7 habe ich die betreffenden Zahlen zusammengestellt; die 3. Reihe ergiebt sich aus der Differenz: Gesammt-N — Hb.-N.

7. Tabelle nach den Untersuchungen Kossler's.

in 100 g Bk.-Substanz Gesammt-N	Hb.-N	Rest-N
1. bei Gesunden:		
5,8	5,1	0,7
5,3	4,2	1,1
5,8	5,4	0,4
5,9	4,8	1,1
5,8	4,4	1,2
6,5		
2. bei Herzkranken:		
5,8	5,3	0,5
3. bei Anämischen:		
5,2	4,0	1,2
5,0	4,5	0,5
4,6	4,1	0,5
4,3	3,6	0,7
5,9	5,0	0,9
4,7	3,0	1,7
4. bei Nephritis:		
6,0	4,9	1,1
5,7	4,6	1,1

Rechnen wir den N-Gehalt der Blutkörperchen, soweit er nicht auf das Hämoglobin zu beziehen ist, auf Eiweiss um, so ergeben sich schon

1) Biochem. Zeitschr. 10. Bd. 24. S. 363.



für den Gesunden Differenzen von 7,5 bis 2,5. Bei einem Anämischen hätten wir sogar einen Eiweissgehalt von 10,5 pCt. Die Zahlen Kossler's als richtig vorausgesetzt, ist dieser Eiweissgehalt wohl kaum auf das Stromaeiweiss allein zu beziehen. Es wäre wünschenswerth, dass weitere Untersuchungen diese Frage klärten.

Was nun den Cl-Gehalt der Blutkörperchen betrifft, so möchte ich diesen Bestimmungen besonderen Werth beilegen, da sie uns sicheren Aufschluss darüber geben, dass die Blutkörperchen im Cl-Haushalt des Menschen keine Rolle spielen. Der Cl-Gehalt der Blutkörperchen ist ziemlich constant, er schwankt nach meinen Untersuchungen zwischen 0,14 und 0,21 pCt., im Mittel 0,175. Ich sehe hier von dem einen, bei einer acuten Nephritis gefundenen Werth von 0,078 ab, der allein aus der Reihe fällt. Die Schwankungen um das Mittel sind so gering, dass sie auch auf die gesammte Blutkörperchenmenge berechnet, nicht in's Gewicht fallen gegenüber den grossen Mengen, die der Körper zu retiniren im Stande ist. Rechnen wir ein Blutkörperchenvolumen von 50 pCt., eine Blutmenge von 5 Litern, so würde die Menge Cl, welche durch die Schwankungen nach oben und unten transportirt würden, im Maximum 0,87 g betragen. Ich füge hinzu, dass ich mit Kossler niemals eine Quellung der rothen Blutkörperchen beim Oedem gefunden habe.

Diese Befunde scheinen mir deshalb wichtig, da wir keine anderen Zellen des Körpers so genau zu analysiren vermögen wie die Blutkörperchen, weil alle anderen Zellen Bestandtheile komplexer Gebilde sind. Man ist sich, scheint mir, bei der chemischen Untersuchung der Organe meist viel zu wenig bewusst, dass bei der Analyse ausser den Zellen die Stützsubstanz, die Zwischengewebsflüssigkeit und endlich restirendes Blut mitbestimmt wird.

Selbstverständlich kann man die Befunde an den Blutkörperchen nicht auf andere Körperzellen übertragen.



II.

Chemotherapeutische Versuche mit Adrenalin und ähnlich constituirten Stoffen bei tumorkranken Thieren.

Von

Hermann Engel.

Das Adrenalin ist ein Dioxyphenyläthanolmethylamin von der Formel

$$\begin{array}{l}OH \\ OH\langle__\rangle CH \cdot OH \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_3.\end{array}$$

Die Aufhellung seiner Structur verdanken wir vor Allem von Fürth, Takamine, Aldrich und Friedmann, seine synthetische Darstellung Stolz und Dakin.

Das Adrenalin ist bekanntlich das Secretionsproduct des Nebennierenmarks, während Cholin, sein Antagonist, im Wesentlichen von der Nebennierenrinde secernirt wird. Ersteres wirkt blutdruckerhöhend, letzteres blutdruckerniedrigend. Von der Nebenniere aus gelangen diese Producte wahrscheinlich neben anderen uns noch unbekannten Stoffen direct in den Blutkreislauf. Von den Functionen des Adrenalins kennen wir die Einwirkung auf die Endigungen der sympathischen Nerven, bei denen die Ladung mit Adrenalin die Voraussetzung für ihre Erregbarkeit zu bilden scheint. Mittelst verschiedener Methoden (Froschaugenmethode Ehrmann, Gefässstreifenmethode O. B. Meyer, Schlayer, Uterusmethode Fränkel, Froschgefässmethode Trendelenburg) sind wir im Stande, die im Blut circulirende Menge des Adrenalins annähernd zu bestimmen, während die chemischen Methoden (Vulpian [1856], Commessati, S. Fränkel) zum Theil überhaupt nur für bedeutende Adrenalinvermehrungen im Blute verwendbar sind, zum Theil die ihnen zugeschriebene Empfindlichkeit leider nicht besitzen.

Dank aller dieser Methoden wissen wir aber u. a. schon, dass Morbus Basedowii (Kraus und Friedenthal, Fränkel) mit einer Adrenalinämie einhergeht, während die von Wiesel und Schur bei den verschiedenen Formen von Nephritis behauptete Adrenalinvermehrung von neueren Untersuchern zum Theil geleugnet wird. Interessanter Weise wird auch die Adrenalinämie am Ende der Schwangerschaft zu dem Geburtseintritt in causalen Zusammenhang gebracht (Neu). Bei angestrengter Muskelarbeit kommt es nach den Untersuchungen von Schur und Wiesel ebenfalls zu einer ausgesprochenen Adrenalinämie, der angesichts der noch zu besprechenden Analogie zwischen experimenteller Adrenalinarterionekrose und menschlicher Arteriosklerose besondere pathogenetische Bedeutung zukommt. Gehört doch die Erkenntniss, dass gerade



durch ihren Beruf stets hastende Leute im viel früheren Alter der Arteriosklerose erliegen, zu den bestgesicherten Thatsachen der Medicin.

Dem Adrenalin liegt nämlich auch die Aufgabe ob, den normalen Tonus im Gefässsystem aufrecht zu erhalten. Es ist dazu in hervorragendem Maasse durch seine elective Wirkung auf die Endigungen der sympathischen Nervenfasern befähigt; vermöge deren Erregung ist das Adrenalin im Stande, die glatte Musculatur in einem den jeweiligen Bedürfnissen angepassten Tonus zu erhalten. Diese Aufgabe wird dem Adrenalin noch dadurch erleichtert, dass es mittelst der ihm unterstehenden Nervi accelerantes die Herzthätigkeit im geeigneten Momente zu beschleunigen vermag. Wir begreifen daher die lebensrettende Wirkung des Adrenalins in Fällen acuter Kreislaufsinsufficienz. Gerade wegen dieser blutdrucksteigernden Kraft des Adrenalins müssen die Versuche, welche eine künstliche Erzeugung von Arteriosklerose durch Adrenalininjection zum Gegenstande hatten, besonderes Interesse wachrufen. Experimentell gelingt es nämlich, bei Kaninchen eine der Atheromatose der Gefässe sehr ähnliche Erkrankung hervorzurufen (Josué, W. Erb, Heubner). Es ist daher nicht zu verwundern, dass auch die normale oder vorzeitig einsetzende Arteriosklerose mit einer Hypersecretion der Nebenniere gern in Zusammenhang gebracht wird, wenn auch, abgesehen von den Befunden von Commessati, der bei Arteriosklerotikern eine Vermehrung des Adrenalins im Nebennierengewebe selbst festgestellt hat, ein sicherer Zusammenhang zwischen beiden noch nicht nachgewiesen ist.

Was die experimentellen Veränderungen an Gefässen im Detail anbetrifft, so haben Josué und nach ihm W. Erb mit intravenösen Injectionen von 0,3 mg pro Kilogramm Thier bei Kaninchen innerhalb weniger Wochen eine eigenartige Veränderung erzielt, welche vielfach an das Bild der Arteriosklerose erinnert und histologisch durch folgende Eigenheiten charakterisirt ist. In den stecknadelkopfgrossen Plaques der Aorta ist die Media etwas verschmälert, die mittleren Schichten hochgradig verändert. An Stelle der mit den elastischen Lamellen alternirenden Kernreihen liegen kernlose, oft unregelmässige Schollen, die sich mit Eosin rosa, nach van Gieson gelb färben und stellenweise dunkleren Hämatoxylinton annehmen und sich somit als nekrotisches, wahrscheinlich als in Verkalkung begriffenes Gewebe erweisen. Die Muskelkerne fehlen im nekrotischen Gewebe ganz, zeigen sich in der näheren Umgebung pyknotisch und degenerirt. Histopathogenetisch steht im Vordergrunde ohne Zweifel die Verkalkung der Media und zwar der Schwund des Muskelgewebes. Die Muskelelemente werden primär geschädigt, schwinden in grosser Ausdehnung und die elastischen Lamellen rücken dadurch enger aneinander. Die Kernveränderungen, wie Pyknose, Zerreissung und Zerfall, Quellung und Auflösung, sind als Vorstadien der Nekrose der Muskelzellen zu deuten. Besonders hebt Erb die eigenartige Schichtung der Kalkmassen hervor. Was das Verhalten des Bindegewebes betrifft, so sieht man in den van Gieson-Präparaten in der Peripherie der Adrenalinherde eine ausgedehnte Rothfärbung des Gewebes, aus der man nur auf eine relative Bindegewebsvermehrung



schliessen darf. Nur in den vorgeschritteneren Stadien kann man von einer geringen Bindegewebswucherung in der Umgebung der Herde sprechen.

Angesichts dieser Befunde kann man sich der Vermuthung nicht verschliessen, dass auch die Altersarteriosklerose in irgend einem Zusammenhange mit Adrenalinämie oder zumindest mit chronischen Blutdrucksteigerungen aus verschiedenen Gründen steht. Mit Recht hebt Otto hervor, dass man zum Vergleich mit der experimentellen Adrenalinarterionekrose nicht die vollentwickelte Form der menschlichen Arteriosklerose, sondern nur ihre Initialstadien heranziehen darf und nicht vergessen soll, dass diese beiden Processe schon durch die verschieden lange Zeit, innerhalb welcher sie entstehen, morphologische Unterschiede bieten können. Otto gelangt daher zu dem Schlusse, dass eine drucksteigernde Ursache für die hervorgerufenen Gefässveränderungen sowohl im Thierversuch wie beim Menschen angenommen werden muss.

Wichtig ist ferner der Befund von Blum, dass Adrenalininjection eine Glykosurie auslöst, der eine Kohlehydratmobilisirung mit consecutiver Hyperglykämie zu Grunde liegt (Zülzer).

Aehnlich wie bei zahlreichen anderen Giften, die nicht nur auf Arterienwandungen, sondern auch auf die Leber wirken, wie Syphilisvirus und Alkohol, konnten endlich Citron und nach ihm Blum nachweisen, dass durch Adrenalininjection Wucherungen des interstitiellen Bindegewebes und ausgedehnte parenchymatöse Degenerationen der Leber entstehen, die die Autoren nur zu einem Theil auf Stauungswirkung, zum anderen Theil aber auf eine specifische Giftwirkung des Adrenalins zurückzuführen geneigt sind.

Wirkung von l-Adrenalin.

Wenn wir uns diese nekrotisirenden Wirkungen des Adrenalins auf die Gefässwände, die Leber, die Nieren etc. vor Augen halten, werden wir den Gedankengang verstehen, der K. Reicher zu der Verwendung dieser höchst energisch wirksamen Substanz zur Behandlung maligner Tumoren veranlasste. Reicher hat als erster durch Injection von Adrenalin (Takamine) ganze Serien von malignen Ratten- und Mäusetumoren zum vollständigen Schwinden gebracht. Er injicirte bei Ratten 0,1—0,15 ccm der Adrenalinlösung + 0,9 physiologischer Kochsalzlösung. Die Injectionen wurden in die Umgebung des Tumors gemacht. Bei Mäusetumoren wurde eine entsprechend geringere Dosis von 0,01—0,015 der Stammlösung + 0,5 physiologischer Kochsalzlösung verwandt. Die Tumoren, die bis Taubenei- und Walnussgrösse hatten, verschwanden zum Theil spurlos; zuweilen blieb ein erbsen- bis bohnengrosser Tumor zurück, der sich bei der histologischen Untersuchung als total nekrotisch erwies. Bei einigen Thieren wurde der Versuch unterbrochen, der Tumor exstirpirt und histologisch untersucht, um die verschiedenen Stadien der Adrenalinwirkung kennen zu lernen. Es zeigte sich, dass die Nekrose im Tumor in der Regel vom Centrum, also dem am schlechtesten mit Blut versorgten Theile, ausgeht. Nach dem Schwunde der Tumoren wurde etwa 5 Monate controlirt, ob die Thiere recidivfrei blieben. Unter 100 Fällen sah Reicher nur 2 Recidive, die nach einigen Adrenalininjectionen rasch wieder verschwanden.



Zur Lösung der Frage nach der Beeinflussung der Wachstumsenergie und der Impfausbeute durch Adrenalin wurden von 60 Ratten 30 sofort nach der Tumorimpfung mit den Adrenalininjectionen behandelt, die andern 30 unbehandelt gelassen. Die Impfausbeute der ersten 30 Thiere betrug 56 pCt. gegenüber 91 pCt. bei den unbehandelten. Die Tumoren der behandelten blieben im Wachsthum bedeutend hinter denen der unbehandelten Thiere zurück. Von den Adrenalinthieren wurden in einer zweiten Serie von 38 33 geheilt. 4 tumorfreie Thiere starben während der Behandlung, und nur 1 Thier mit einem erbsengrossen Tumor blieb übrig.

Der Versuch, durch Verimpfung einer Mischung von Tumorbrei und Adrenalin die angehenden Tumoren durch nachfolgende Adrenalinbehandlung leichter zum Verschwinden zu bringen, ergab keine deutlichen Unterschiede gegenüber den obigen Resultaten.

Ebensowenig gelangen in der Regel Immunisirungsversuche gegen Sarkomimpfung durch vorherige wiederholte Adrenalininjectionen. Schliesslich wirft Reicher die Frage auf, ob mit den von Stolz zuerst dargestellten, dem Adrenalin ähnlich constituirten Basen gleiche oder ähnliche Wirkungen sich erzielen lassen.

Um diese Frage zu entscheiden, habe ich auf Veranlassung und unter Leitung von Dr. K. Reicher die unten zu schildernden Versuche ausgeführt, die vielleicht auch geeignet sind, etwas mehr Licht in das Wesen der Wirkung des Adrenalins und einiger ihm chemisch nahestehender Stoffe zu bringen und zugleich die Frage bis zu einem gewissen Grade zu klären, welcher Atomgruppe des Adrenalinmoleküls die wesentlichste Bedeutung für die nekrotisirende Wirkung zukommt.

Eigene Versuche.

1. Wirkung von synthetischem l-, rac- und d-Suprarenin.

Es war zunächst von Interesse, nachzusehen, ob erstens das synthetische l-Suprarenin die gleichen Wirkungen entfaltet, und wie sich ferner rac- und d-Suprarenin[1]) verhalten. Durch die Untersuchungen von Abderhalden und seinen Mitarbeitern (Müller, Thies, Slavu und Kautzsch) ist gezeigt worden, dass l-Suprarenin 15mal wirksamer ist als d-Suprarenin, während rac-Suprarenin in Bezug auf seine physiologische Wirkung eine Mittelstellung einnimmt; so z. B. erzeugt d-Suprarenin in Mengen, bei denen l-Suprarenin eine ausgesprochene Pupillenerweiterung am Froschauge hervorruft, keine oder doch nur eine geringe Pupillenerweiterung. Rac-Suprarenin wirkt nur seinem Gehalt an l-Suprarenin entsprechend. Desgleichen ruft d-Suprarenin in Dosen, die bei Anwendung von l-Suprarenin Glykosurie bewirken, keine Zuckerausscheidung hervor.

Interessanterweise gelingt es auch, Mäuse durch subcutane Einverleibung steigender Dosen von rac-Suprarenin gegen l-Suprarenin resistenter zu machen, ein Befund, der von Watermann auch bestätigt wurde.

1) Die drei werthvollen Substanzen wurden uns von der Firma Meister, Lucius & Brünig, Höchst a. M., bereitwilligst zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle unsern besten Dank aussprechen.



Die toleranzsteigernde Wirkung vorangehender Injectionen von rac-Suprarenin äussert sich auch in der veränderten Beeinflussbarkeit der Gefässmusculatur, indem dann der Blutdruck der Thiere durch sonst sicher blutdrucksteigernde Dosen von l-Suprarenin nicht mehr geändert wird, wenn Injectionen von d-Suprarenin vorangegangen sind (Fröhlich). Nach den interessanten Untersuchungen dieses Autors wirkt übrigens das d-Suprarenin nicht allein auf die arteriellen Gefässe, sondern auch auf die Capillaren. Unter Zugrundelegung dieser Erfahrung versuchten wir auch die Vorbehandlung von Ratten mit d-Suprarenin vor der Impfung und nachträgliche Behandlung mit grösseren l-Suprarenindosen als üblich. Doch erwies sich dieser Weg als nicht rationell, da einerseits ein grosser Teil der Tiere die hohen l-Suprarenindosen trotzdem nicht längere Zeit vertrug, andererseits die Tumorrückbildung dadurch nicht wesentlich beschleunigt wurde.

Was die Technik unserer Versuche betrifft, so wurde stets ein frischer, gut angegangener, nicht nekrotischer Tumor (Sarkom) zerkleinert, mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben und allen Thieren einer Serie eine gleiche Menge der aufgeschwemmten Tumormasse subcutan injicirt. Wir legten nun folgende Untersuchungsreihen an: Je 10 Ratten wurden, vom 2. Tage an nach der Impfung angefangen, mit 0,1 ccm der 1 prom. Lösung von rac-, r- und l-Suprarenin behandelt (letzteres der Vorsicht halber die ersten beiden Male in Dosen von 0,05 ccm, das dritte Mal 0,08 ccm, erst bei der vierten Injection 0,1 ccm, da sich die Thiere erfahrungsgemäss an grössere Suprarenindosen erst gewöhnen müssen).

Die wirksame Substanz wurde stets auf 0,5 ccm mit steriler physiologischer Kochsalzlösung ergänzt.

Versuch I.

10 Ratten mit Sarkombrei subcutan geimpft.

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
2.	0,1 d-Suprarenin 1 pM. + 0,5 physiol. NaCl-Lösung	—
6.	do. do.	—
8.	do. do.	1 Ratte †
10.	do. do.	—
13.	do. do.	1 Null 3 erbsengross 4 bohnengross 1 zweibohnengross
15.	do. do.	1 Ratte †, m. bohnengrossem Tumor (histolog. Untersuchung siehe unten).
17.	do. do.	—
19.	do. do.	2 Null 2 erbsengross 2 bohnengross 2 haselnussgross
21.	do. do.	—
23.	do. do.	—
27.	do. do.	—



Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
31.	0,1 d-Suprarenin 1 pM. + 0,5 physiol. NaCl-Lösung	—
34.	do. do.	—
36.	do. do.	4 Null 1 erbsengross 1 bohnengross 1 haselnussgross 1 walnussgross
38.	do. do.	—
41.	do. do.	—
43.	do. do.	1 Ratte † 5 null 1 bohnengross 1 haselnussgross (zum Theil nekrotisch).
45.	do. do.	—
48.	do. do.	—
52.	do. do.	5 Null 1 Platte 1 Nekrose (erbsengross).
55.	do. do.	—
59.	do. do.	—
61.	do. do.	—
63.	do. do.	—
67.	do. do.	Alle 7 Ratten tumorfrei.

Résumé:

Unter 10 Ratten ist bei einer überhaupt kein Tumor angegangen. Bei den anderen entstanden Tumoren von Erbsen- bis Zweibohnen- und Haselnussgrösse, welche sich aber im Verlauf der d-Suprareninbehandlung vollständig zurückbildeten. Der Höhepunkt der Tumorentwicklung wurde um 19. Tage nach der Impfung erreicht, wenn auch ein Tumor am 36. Tage noch Walnussgrösse erreichte. Zwei Monate nach der Impfung waren alle Ratten geheilt.

Die mikroskopische Untersuchung des am 15. Tage nach der Impfung gewonnenen Tumors ergab folgenden Befund:

Typisches, kleinzelliges Spindelzellensarkom, um die guterhaltenen Partien ringsherum ein breiter Wall von maximal erweiterten, strotzend gefüllten Blutgefässen, welche auch z. T. in das nekrotische Gewebe hineinragen. Es lassen sich hier deutlich mehrere, scharf abgegrenzte Schichten von einander unterscheiden, von denen die dem normalen Tumorgewebe zunächstliegende Zone blasser gefärbte Zellen aufweist. Die nächste ist von dichten, theils scholligen, theils fädigen Massen mit ziemlich reichlich dunkelviolett gefärbten Kalkeinlagerungen erfüllt. Die nächste Schicht zeigt ganz das Aussehen von myxomatösem Gewebe. Ein feines grossmaschiges Fadenwerk bildet ihr charakteristisches Gepräge. In den Maschen liegen ziemlich zahlreiche feinkörnige Niederschläge. Den Abschluss bilden schollige, ganz structorlose, hellrosa gefärbte Massen. Als ziemlich charakteristisch für diesen Tumor sei hervorgehoben, dass sich in fast allen Schnittebenen reichliche Kalksalz-

einlagerungen finden. Bei der van Gieson-Färbung ist, abgesehen von ganz spärlichen, zarten Bindegewebsfibrillen, nichts Besonderes erwähnenswerth.

In einer anderen Versuchsreihe wurden 0,05—0,1 einer 1proc. Lösung von d-Suprarenin injicirt, also eine 10mal stärkere Lösung als in obigen Versuchen. Trotzdem liess sich kein relativ günstigerer Effect erzielen als mit den kleineren Dosen, indem ein haselnuss-, ein hühnerei- und ein taubeneigrosser Tumor auf Bohnen-, Taubenei- und Walnussgrösse in drei Wochen reducirt wurden, doch gingen die Thiere am 21. und 23. Behandlungstage, offenbar in Folge der hohen Dosen ein. Allerdings darf nicht übersehen werden, dass die bei der Grösse der beschriebenen Tumoren ziemlich vorgeschrittene Kachexie der Thiere ihre Widerstandsfähigkeit bedeutend herabminderte.

Versuch II.

10 Ratten mit Sarkombrei geimpft.

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
2.	0,1 rac - Suprarenin + 0,4 physiol. NaCl-Lösung	—
4.	do. do.	1 Ratte †
6.	do. do.	—
9.	do. do.	—
12.	do. do.	1 Null 3 erbsengross 2 bohnengross 2 bohnen- und erbsengross 1 zweibohnengross
16.	do. do.	—
19.	do. do.	—
21.	do. do.	5 Null 3 teigig weiche, offenbar auf Entzündung beruhende Tumoren 1 erbsengross
23.	do. do.	—
26.	do. do.	—
28.	do. do.	7 Null 1 erbsengross 1 haselnussgross, total nekrotisch (histol. Unters. s. unten)
30.	do. do.	—
33.	do. do.	—
37.	do. do.	7 Null 1 bohnengross (nekrotisch) 1 erbsengross (klein)
40.	do. do.	—
44.	do. do.	—
46.	do. do.	—
48.	do. do.	—
54.	do. do.	7 Null 1 hanfkorngross
56.	do. do.	Nur diese 1 Ratte wird weiter behandelt
58.	do. do.	Auch dieser Tumor geschwunden; demnach 8 Null



Résumé:

Unter 10 Impfungen verlief 1 ergebnisslos. Der Höhepunkt der Entwicklung ist am 12. Tage nach der Impfung zu verzeichnen, also um eine Woche früher als bei d-Suprarenin. Es ist demnach die Wachsthumsenergie der Tumoren durch das rac-Suprarenin rascher gebrochen worden als durch d-Suprarenin. Die Grösse der Tumoren an diesem Tage schwankt zwischen Erbsen- und Zweibohnengrösse, also auch hierin Stehenbleiben des Wachsthums an einer niedrigeren Stufe (Zweibohnengrösse) als beim d-Suprarenin (Walnussgrösse). Die Grösse der Tumoren dürfen wir deshalb mit einander vergleichen, weil wir es in beiden Fällen mit derselben Impfserie zu thun haben.

Die Tumoren sind de facto, wenn man von einem nekrotischen hanfkorngrossen Tumor, der sich später auch resorbirte, absieht, am 37. Tage nach der Impfung gänzlich zurückgebildet, demnach um 23 Tage schneller als beim d-Suprarenin.

Die mikroskopische Untersuchung des am 28. Tage nach der Impfung gewonnenen Tumors ergab Folgendes:

Der bohnengrosse Tumor zeigt eine theils schmalere, theils breitere Randzone von gut erhaltenem Tumorgewebe, welches in seinen inneren Parthien bereits die ausserordentlich starke Erweiterung der Blutgefässe zeigt, ja stellenweise sogar fast aus lauter erweiterten Blutgefässen mit ganz schmalen Interstitien von Tumorgewebe besteht. Ganz unvermittelt darauf, ohne Einschaltung von rareficirtem blassem Sarkomgewebe, folgt eine homogene, ganz blass tingirte Masse, die stellenweise von erweiterten, mit hyalinen Massen erfüllten Gefässen durchsetzt ist. An diese Zone schliesst sich ein schmaler Streifen von blau gefärbten, krümeligen, offenbar in Verkalkung begriffenen Massen an, in deren Zwischenräumen man auch maximal erweiterte, mit scholligen Massen erfüllte Blutgefässe sieht. Nach innen von diesem Gebiet ist der ganze Tumor von einer grützeartigen nekrotischen Masse erfüllt. Die van Gieson-Färbung zeigt nichts Besonderes.

Versuch III.

10 Ratten mit Sarkombrei subcutan geimpft.

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
2.	0,05 l-Suprarenin + 0,45 physiol. NaCl-Lösung	—
4.	do. do.	—
6.	0,08 l-Suprarenin + 0,42 physiol. NaCl-Lösung	—
9.	0,1 l-Suprarenin + 0,4 physiol. NaCl-Lösung	—
12.	do. do.	—
16.	do. do.	—
19.	do. do.	—

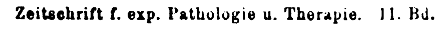


Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
21.	0,1 l-Suprarenin + 0,4 physiol. NaCl-Lösung	2 Null 2 hanfkorngross 1 erbsengross 1 haselnussgross 2 entzündliche Tumoren 1 Nekrose
23.	do. do.	—
26.	do. do.	—
28.	do. do.	4 Null 1 erbsengross 3 nekrotische Platten 1 entzündlicher Tumor
30.	do. do.	—
33.	do. do.	—
37.	do. do.	7 Null 1 kleinerbsengross † (histol. Unters. s. unten).
40.	do. do.	—
44.	do. do.	7 Null 1 hanfkorngross
46.	do. do.	—
48.	do. do.	—
54.	do. do.	7 Null 1 hanfkorn (dieser Tumor wird allein weiter gespritzt)
56.	do. do.	—
58.	do. do.	—
60.	do. do.	—
62.	do. do.	—
65.	do. do.	—
68.	do. do.	—
70.	do. do.	Tumor kaum fühlbar. Ratte nach weiteren 2 Monaten gesund, kein Tumor mehr zu tasten, demnach alle 8 Null.

Résumé:

Unter 10 Impfungen verliefen zwei ergebnisslos, wir haben also, wenn man aus der kleinen Zahl der Thiere überhaupt Schlüsse ziehen darf, gegenüber 90 pCt. Impfausbeute bei d- und rac-Suprarenin bloss 80 pCt. positive Ergebnisse bei l-Suprarenin. Der Höhepunkt der Tumorenentwickelung ist zwar erst mit dem 21. Tage nach der Impfung erreicht, aber nur 1 haselnussgrosser, 1 erbsen- und 2 hanfkorngrosse Tumoren stehen 2 Nullern, 2 entzündlichen Tumoren und 1 nekrotischen Platte gegenüber. Es sind somit schon an diesem Tage nur 2 echte Tumoren vorhanden, alles Andere bereits in voller Rückbildung begriffen, wie der weitere Verlauf zeigt, oder zum Theil durch unvermeidliche Infectionen entzündet.

Auch in der l-Suprarenin-Serie ist am 37. Tage alles Wachsthum der Tumoren vernichtet, denn das an diesem Tage verstorbene Thier besitzt nunmehr einen vollständigen nekrotischen Tumor, wie aus der mikroskopischen Untersuchung hervorgeht. Das l-Suprarenin zeigt sich demnach sowohl in der Schnelligkeit als auch in der Intensität der Wirkung dem d- und rac-Suprarenin entschieden überlegen.





Die mikroskopische Untersuchung des am 37. Tage nach der Impfung gewonnenen Tumors ergab Folgendes: Tumor erscheint fast vollständig in eine structurlose nekrotische Masse verwandelt, nur an der Peripherie finden sich noch mächtig erweiterte Gefässe und Reste der Spindelzellen des Tumors, aber auch sie sind schon grössten Theils sehr blass gefärbt und zeigen ausgesprochene Kernpyknose.

Um eine Controle über das Wachsthum desselben Sarkomstammes ohne Adrenalinbehandlung zu besitzen, war gleichzeitig eine vierte Reihe angesetzt worden.

Versuch IV.

20 Ratten mit Sarkombrei geimpft.

Tag nach der Impfung	Revision	Tag nach der Impfung	Revision
13.	2 todt 3 Null 4 bohnengross 3 erbsengross 4 zweibohnengross 4 erbsen- und bohnengross	28.	3 haselnussgross 5 halbwalnussgross
		44.	1 todt 3 Null 3 halbwalnussgross 5 walnussgross 1 taubeneigross 4 hühnereigross
28.	1 todt 3 Null 2 bohnengross 4 zweibohnengross	60.	Bis auf die 3 Nuller alle Ratten †

Vergleichen wir die nicht behandelten Thiere mit den behandelten, so sehen wir, dass der Procentsatz der positiven Impfergebnisse Anfangs nicht wesentlich gegenüber den behandelten Thieren differirt, später aber letztere weit übertrifft. Die Tumoren wachsen in Folge der Behandlung langsamer und bilden sich allmählich zurück, sodass der Unterschied zwischen den Control- und den Suprareninreihen um so eklatanter wird, je weiter wir uns vom Impftage entfernen. Was die Art der Nekrose betrifft, so werden die Tumoren im Laufe der Behandlung theils kleiner und härter, theils wachsen sie eine Zeit lang, bleiben aber dann bei einer bestimmten Grösse stehen und erweichen innen vollständig, sodass sich der breiige, grützeartig aussehende Inhalt vollständig entleeren lässt. Bei dieser Art von Erweichung bleibt dann ein bindegewebiger Balg oder eine harte nekrotische Platte zurück, die sich dann später entweder aufsaugt oder abstösst (vergl. die Tabellen I—III). In einer Reihe von Fällen bilden sich auch entzündliche Infiltrate um die Injectionsstelle herum, die sich aber durch den Mangel an scharfer Abgrenzung von der Umgebung und durch relative Weichheit von den richtigen Tumoren unterscheiden lassen.

Résumé der l-, rac- und d-Suprareninversuche.

l-Suprarenin wirkt genau so nekrotisirend auf das Tumorgewebe der Ratten wie Adrenalin (Takamine). Im Einklange damit



stehen die befriedigenden Erfolge, die Echtermeyer und Hölscher gerade mit l-Suprarenin bei menschlichen Tumoren erzielt haben. d-Suprarenin vermag in schwächerem Maasse, aber noch deutlich nachweisbar, in Dosen, die in ihrer vasoconstrictorischen Wirkung $^1/_{15}$ der angewandten l-Suprarenindosen entsprechen, nekrotisirende Wirkungen auf das Tumorgewebe zu entfalten. Das rac-Suprarenin steht bezüglich seiner nekrotischen Wirkung ungefähr in der Mitte.

2. Einfluss der Ketogruppe.

Es ist das Verdienst von Stolz als erster nicht nur das Adrenalin selbst, sondern auch die dem Adrenalin entsprechenden Keto- und Alkoholderivate dargestellt zu haben.

Das Adrenalin ist bekanntlich ein Abkömmling des Brenzkatechins, und zwar ein Methylaminoalkohol. Stolz gelang es nun den homologen Aethylaminoalkohol

$$(OH)_2C_6H_3 . CH . OH . CH_2 . NH(C_2H_5)$$

und den Aminoalkohol

$$(OH)_2C_6H_3 . CH . OH . CH_2 . NH_2$$

synthetisch zu gewinnen. Von diesen beiden erreicht letzterer die Wirksamkeit des Adrenalins, also des entsprechenden Methylaminoalkohols, während der Aethylaminoalkohol dem Adrenalin in seiner Wirkung weit nachsteht. Leider waren uns diese beiden Substanzen nicht zugänglich, dagegen verdanken wir der Liebenswürdigkeit der Höchster Farbwerke die von Stolz dargestellten Ketoverbindungen, und zwar Dioxyphenylaminoketon

$$(OH)_2C_6H_3 . CO . CH_2 . NH_2,$$

ferner Homorenon, d. i. ein Dioxyphenylaethylaminoketon von der Formel

$$(OH)_2C_6H_3 . CO . CH_2 . NH . C_2H_5$$

und Dioxyphenylmethylaminoketon

$$(OH)_2C_6H_3 . CO . CH_2 . NH . CH_3,$$

welch letzteres sich vom Adrenalin nur dadurch unterscheidet, dass die Aethanolgruppe $CH . OHCH_2$ durch die Ketogruppe $CO . CH_2$ ersetzt ist. Die blutdrucksteigernde Wirkung dieser Körper verhält sich nach den Untersuchungen von O. Löwy und Hans Horst Meyer zu der des Adrenalin beim Aminoketon wie 1 : 10—20, beim Homorenon (s. Aethylaminoketon) wie 1 : 40—50, beim Methylaminoketon endlich wie 1 : 100. Das alkylfreie Aminoketon wirkt also stärker als die alkylirten Basen und von



diesen scheint wieder das Aethylaminoketon etwas stärker wirksam zu sein als die Methylbase. Es entsprechen demnach einander in der vasoconstrictorischen Wirksamkeit eine 1proc. Adrenalinlösung, eine 1—2proc. Aminoketonlösung, eine 4—5proc. Aethylaminoketonlösung (Homorenon) und eine 10proc. Methylaminoketonlösung. Interessanterweise konnte Sturli durch intravenöse und subcutane Injection von Methylaminoketon auch die gleichen Aortenveränderungen hervorrufen, wie sie Adrenalin selbst erzeugt.

Es wurden nun von uns folgende Versuchsreihen angelegt:

40 Thiere gleichzeitig mit derselben Tumormasse (Spindelzellensarkom) geimpft, 10 als Controlen reservirt und je 10 mit Aminoketon, Aethylaminoketon (Homorenon) und Methylaminoketon behandelt. Die Concentration der Lösungen konnten weder der molekularen Aequivalenz, die allerdings bei den unbedeutenden Differenzen in den Molekulargewichten der verwendeten Substanzen kaum von Bedeutung ist, noch der relativen vasoconstrictorischen Wirksamkeit genau angepasst werden, da weder eine 4proc. Homorenon-, noch eine 10proc. Methylaminoketonlösung von gesunden Ratten längere Zeit vertragen wurden, sondern den baldigen Tod derselben unter Tachypnoe und allgemeinen Krämpfen herbeiführte. Wir mussten uns daher mit 2,5proc. Lösungen, die die obere Toleranzgrenze darstellen, bescheiden. Wir haben uns also bei den folgenden Versuchen vor Augen zu halten, dass die 2,5proc. Aminoketonlösung die einzige ist, welche in der Wirkung ungefähr einer 1proc. Adrenalinlösung entspricht, während der 2,5proc. Homorenonlösung ungefähr eine 0,5proc. Adrenalinlösung gleichzustellen ist, und der 2,5proc. Methylaminoketonlösung eine 0,25proc. Adrenalinlösung.

Versuch V. (Dioxyphenylaminoketon.)

10 Ratten mit Sarkombrei geimpft.

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
10.	0,1 ccm einer 2,5proc. Dioxyphenylaminoketonlösung	2 linsengross 2 dattelgross 2 haselnussgross 3 halbwalnussgross 1 taubeneigross
12.	do. do.	—
14.	do. do.	—
15.	0,15 ccm einer 2,5proc. Dioxyphenylaminoketonlösung	—
16.	do. do.	—
17.	do. do.	2 Null 2 haselnussgross 3 dattelgross 2 halbwalnussgross 1 taubeneigross † (makroskopisch: grösster Theil des Tumors vollkommen nekrotisirt).
18.	do. do.	—
19.	do. do.	—



Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
20.	0,15 ccm einer 2,5 proc. Dioxyphenylaminoketonlösung	—
21.	do. do.	—
23.	do. do.	3 Null 1 haselnussgross 4 dattelgross 1 halbwalnussgross
24.	do. do.	—
26.	do. do.	—
28.	do. do.	—
30.	do. do.	—
32.	do. do.	4 Null 3 dattelgross 1 fast taubeneigross †
34.	do. do.	—
36.	do. do.	—
38.	do. do.	—
40.	do. do.	—
42.	do. do.	4 Null 1 bohnengross 1 zweierbsengross 1 dattelgross (Tiere getödtet, Tumoren aufgeschnitten, grösstentheils nekrotisch, Tumor von Bohnengrösse eingelegt. Mikroskopisches Präparat ganz ähnlich dem der Adrenalinthiere).

Versuch VI. (Dioxyphenylaethylaminoketon.)

10 Ratten mit Sarkombrei geimpft.

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
10.	0,1 ccm einer 2,5 proc. Dioxyphenyläthylaminoketonlösg. (Homorenon)	1 Ratte † 1 bohnengross 1 haselnussgross 1 kl. walnussgross 1 bohnen- und erbsengross 3 dattelgross 1 halbwalnussgross
12.	do. do.	
14.	do. do.	
15.	0,15 ccm derselben Lösung	1 Ratte †
16.	do. do.	—
17.	do. do.	1 Null 2 bohnengross 2 zweihaselnussgross 1 dattelgross 1 kl. walnussgross 1 taubeneigross
18.	0,2 ccm derselben Lösung	—
19.	do. do.	—
20.	do. do.	—
21.	do. do.	—

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
23.	0,2 ccm einer 2,5 proc. Dioxyphenyläthylaminoketonlösg. (Homorenon)	2 Null 1 bohnengross 2 dattelgross 1 halbwalnussgross 1 walnussgross 1 mehr als taubeneigross
24.	do. do.	—
26.	do. do.	—
28.	do. do.	1 hühnereigross †
30.	do. do.	—
32.	do. do.	2 Null 1 erbsengross 1 bohnengross 1 dattelgross 1 fast walnussgross 1 taubeneigross †
34.	do. do.	—
36.	do. do.	—
38.	do. do.	—
40.	do. do.	3 Null 1 bohnengross 1 halbdattelgross 1 mehr als walnussgross 1 hühnereigross (Thier sehr schwach). (Tödtung sämmtlicher Thiere: alle Tumoren zeigen ausgedehnte Nekrosen, bohnengrosser Tumor nur aus Grütze bestehend.)
42.	do. do.	—

Versuch VII. (Dioxyphenylmethylaminoketon.)
10 Ratten mit Sarkombrei geimpft.

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
10.	0,1 ccm einer 2,5 proc. Dioxyphenylmethylaminoketonlösg.	1 Null 1 haselnussgross 1 zweihaselnussgross 1 bohnen- und erbsengross 2 dattelgross 2 halbwalnussgross 1 fast walnussgross 1 todt
12.	do. do.	—
14.	do. do.	—
15.	0,15 ccm derselben Lösung	—
16.	do. do.	—
17.	do. do.	1 Null 3 haselnussgross 1 dattelgross 2 fast walnussgross 1 taubeneigross 1 taubeneigross †

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
18.	0,2 ccm einer 2,5 proc. Dioxyphenylmethylaminoketonlösg.	—
19.	do. do.	—
20.	do. do.	—
21.	do. do.	—
23.	do. do.	1 Null 2 bohnengross 1 haselnussgross 1 mehr als dattelgross 2 taubeneigross
24.	do. do.	—
26.	0,3 ccm derselben Lösung	2 todt 1 taubeneigross 1 dattelgross
28.	0,2 „ „ „	—
30.	do. do.	—
32.	do. do.	1 Null 1 bohnengross 1 erbsengross 1 kleinhaselnussgross 1 hühnereigross
34.	do. do.	—
36.	do. do.	—
38.	do. do.	—
40.	do. do.	—
42.	do. do.	1 Null 2 erbsengross 1 grossbohnengross 1 hühnerei- und walnussgross † (Sämmtliche Thiere getödtet: die kleinen Tumoren von ausgedehnten Nekrosen durchsetzt.)

Versuch VIII. (Controlen.)

10 Thiere mit Sarkombrei geimpft.

Tag nach der Impfung	Revision der Tumoren	Tag nach der Impfung	Revision der Tumoren
10.	2 Null 2 bohnengross 1 bohnen- und erbsengross 2 dattelgross 1 halbwalnussgross 1 todt	23.	1 taubeneigross 2 hühnereigross
		27.	1 hühnereigross †
		32.	2 Null 1 mehr als walnussgross 3 hühnereigross 1 hühnereigross †
17.	2 Null 1 zweibohnengross 4 dattelgross 2 walnussgross	36.	1 hühnereigross †
		42.	2 Null 1 taubeneigross 2 hühnereigross † 1 walnusgross †
19.	1 taubeneigross †		
23.	2 Null 3 walnussgross	43.	1 hühnereigross †



Résumé:

Eine 2,5proc. Dioxyphenylaminoketonlösung, die in ihrer vasoconstrictorischen Wirksamkeit ungefähr einer 1 proc. Adrenalinlösung entspricht, vermag von 10 gut angegangenen und schnell wachsenden Tumoren bloss die kleineren und mittleren von höchstens Haselnuss- und Dattelgrösse zur Rückbildung zu bringen, die grösseren im Wachsthum bloss zu beschränken, im besten Falle theilweise in ihrer Grösse zu reduciren (von Dattel- auf Bohnen- und Erbsengrösse), während die ganz grossen weiter wachsen.

Ueberblickt man die Effecte der 2,5 proc. Dioxyphenylaethylaminoketonlösung (Homorenon), so erhält man bei dieser einer 0,5 proc. Adrenalinlösung gleichzustellenden Concentration nur eine Reduction der kleinsten Tumoren bis Bohnengrösse, die mittleren lassen sich hier nur wenig beeinflussen, gegenüber den grossen ist sie machtlos. Die 2,5 proc. Methylaminoketonlösung endlich, die annähernd eine viermal schwächere vasoconstrictorische Wirkung als die 1 proc. Adrenalinlösung besitzt, vermag auch die kleinsten Tumoren nicht mehr zum Schwinden zu bringen, sondern bloss zu verkleinern (z. B. von Haselnuss- auf Bohnen- und Erbsengrösse); gegenüber den mittelgrossen ist ihre Wirkung schon gering und das Wachsthum der grossen vermag sie überhaupt nicht zu beschränken.

Bei den Controlthieren, deren am gleichen Tage verimpfte Tumoren keinerlei Behandlung unterzogen wurden, sehen wir im Vergleiche zu den behandelten Thieren deutlich ein schnelleres Wachsthum (abgesehen von den zwei von Anfang an tumorfreien Thieren) und ein frühzeitigeres Sterben; eine Rückbildung der schnell wachsenden Tumoren war nicht wahrzunehmen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass trotz der annähernd gleich starken, blutdruckerhöhenden Kraft der in diesem Sinne isodynamen 2,5 proc. Dioxyphenylaminoketonlösung und 1 proc. Adrenalinlösung die nekrotisirende Kraft der ersteren beträchtlich hinter der der letzteren zurückbleibt, da Adrenalin fast ausnahmslos am 10. Tage nach der Impfung in Behandlung genommene Serien zum Schwinden bringt, Dioxyphenylaminoketon dagegen nur die kleineren und mittleren Tumoren. Dagegen besteht insofern ein gewisser Parallelismus zwischen blutdruckerhöhender und nekrotisirender Kraft, als Dioxyphenylaethylaminoketon (Homorenon) in beiderlei Hinsicht schwächer als Aminoketon, und Methylaminoketon noch schwächer als Aethylaminoketon wirkt. Besonders bei Dioxyphenylmethylaminoketon springt die hohe Bedeutung der Aethanolgruppe sowohl für die vasoconstrictorische wie die nekrotisirende Wirkung des Adrenalins in die Augen, denn der alleinige Ersatz der Aethanolgruppe durch die Ketogruppe erzeugt hier bei sonst völlig gleichbleibender Constitution aus einer eminent nekrotisirenden Substanz eine fast unwirksame und setzt einen exquisit blutdrucksteigernden Körper in seinem Effecte um das 100fache herab.



3. Hordenin[1]).

Hordenin ist ein p-Oxyphenylaethyldimethylamin, weist also gegenüber dem Adrenalin ausser dem Fehlen einer zweiten Oxygruppe den Unterschied auf, dass die Aethanolgruppe des Adrenalins durch eine Aethylgruppe ersetzt ist, und wir es ausserdem nicht mit einem primären Amin wie beim Adrenalin, sondern mit einem secundären zu thun haben, in dem 2 H-Atome des Amins durch Methyl ersetzt sind.

$$OH\langle\bigcirc\rangle CH_2 . CH_2 . NH(CH_3)_2.$$

Hordenin wurde zuerst von Léger aus Malz isolirt und seine physiologische und pharmakologische Wirkung von Camus genau studirt. Die Dosis letalis minima bei subcutaner Application, die uns hier ausschliesslich interessirt, beträgt bei der Ratte 2,0 pro Kilogramm Thier, doch gingen dem Autor in manchen Fällen schon bei 1,0 pro Kilogramm Körpergewicht die Thiere zu Grunde; bei ganz kleinen Dosen von Hordenin beobachtete Camus Pulsverlangsamung, Amplitudenvergrösserung und Blutdruckerhöhung, — nach wenigen Minuten fiel der Blutdruck wieder zur Norm ab. Bei kleinen Dosen (von 0,01 pro Kilogramm Körpergewicht angefangen) wird die Herzaction schwächer und beschleunigt; trotzdem zeigt sich noch Blutdruckerhöhung. Der Ernährungszustand der Thiere wird durch mittlere Dosen nicht wesentlich geschädigt. Nur Unbehagen und Würgen stellt sich ein. Toxische Dosen erzeugen erst Lähmung, dann Erregung im corticobulbären Abschnitte des Centralnervensystems. Der Tod erfolgt durch Respirationslähmung. Die von uns benutzten Concentrationen von Hordeninsulfat, mit dem seiner leichteren Löslichkeit halber auch Camus gearbeitet hat, bewegten sich grössten Theils unterhalb der bei den Ratten eben noch blutdrucksteigernd wirkenden Dosis. Wir begannen mit der Injection von 0,05 mg und stiegen bis 0,2 mg, also ungefähr entsprechend 0,001 g — 0,004 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Versuch IX. (Hordenin.)

9 Ratten mit Sarkombrei subcutan geimpft.

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
8.	0,1 ccm einer Lösung 0,02 : 20,0 physiol. Na Cl-Lösung + 0,4 cm phys. NaCl-Lösung (= 0,1 mg Hordeninsulfat)	—
10.	do. do.	1 Null 8 Tumoren
12.	do. do.	—

Am 15. Tage werden noch 4 Ratten derselben Impfreihe zu der Serie hinzugefügt, deren Tumoren folgende Grösse aufweisen: 1 zweibohnengrosser Tumor und 3 bohnengrosse Tumoren.

1) Für die freundliche Ueberlassung des Hordenins sagen wir an dieser Stelle Herrn Prof. Camus, sowie der Firma Rogé-Cavaillés (Dr. C. Pépin), Paris, unseren besten Dank.

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
18.	0,1 ccm einer Lösung 0,02 : 20,0 physiol. Na Cl-Lösung + 0,4 ccm phys. NaCl-Lösung (= 0,1 mg Hordeninsulfat)	3 Null 10 Tumoren
20.	do. do.	4 Null 2 erbsengross 1 bohnengross 1 bohnengross (nekrotisch) 1 erbsen- und bohnengross 1 zweibohnengross 2 haselnussgross 1 walnussgross
22.	do. do.	—
25.	do. do.	—
28.	do. do.	6 Null 1 erbsengross 1 haselnussgross 1 zweihaselnussgross 2 walnussgross 1 Ratte m. taubeneigrossem Tumor † (histol. Unters. s. unten) 1 schwangere Ratte †
30.	do. do.	5 Null 1 Null †
33.	do. do.	—
35.	do. do.	5 Null 1 kleinerbsengross 1 bohnengross 1 haselnussgross (nekrotisch) 1 walnussgross (nekrotisch) 1 taubeigross
37.	do. do.	5 Null 1 bohnengross 1 haselnussgross (nekrotisch) 3 Tumorratten † (1 kleinerbsen-, 1 walnuss- und 1 taubeneigross)
40.	do. do.	—
44.	do. do.	6 Null 1 ganz nekrotischer Tumor, bohnengross. (Der grützeähnliche Inhalt lässt sich vollständig ausdrücken.)
47.	do. do.	—
49.	do. do.	—
51.	do. do.	Alle 7 Null

Die mikroskopische Untersuchung des am 28. Tage gewonnenen Tumors ergab Folgendes: Peripher eine stellenweise 3—5 mm dicke intacte Zellschicht erhalten (kleinzelliges Spindelsarkom). Innerhalb von dieser unveränderten Zellschicht beginnen die Zellen spärlicher und im Protoplasma heller gefärbt zu werden; noch weiter innen nur noch ein wabig aussehendes Fasernetz mit zahlreich eingestreuten Kernfragmenten zu sehen. Der ganze Innenraum des Tumors wird dagegen von einer structurlosen blassrosa tingirten, grützeähnlichen Masse gefüllt. Noch im Bereich des normalen Tumorgewebes sieht man die Gefässe stark

erweitert und mit ziemlich gut erhaltenen rothen und weissen Blutkörperchen erfüllt. Dort, wo die Zellen spärlicher und blasser gefärbt erscheinen, sind die stark erweiterten Blutgefässe theils von hyalin aussehender structurloser Masse, theils von einem feinen Fadenwerk erfüllt.

Bei der van Gieson-Färbung sieht man sogar im nekrotischen Gewebe feinste hellroth tingirte Bindegewebsfibrillen. In einzelnen Schnittebenen ist die Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes eine sehr auffällige.

Versuch X. (Controlserie.)

10 Ratten der gleichen Impfserie unbehandelt gelassen.

Tag nach der Impfung	Revision der Tumoren	Tag nach der Impfung	Revision der Tumoren
10.	1 Null 1 erbsengross 2 bohnengross 5 zweibohnengross 1 haselnussgross	30.	3 † (2 taubenei- und 1 hühnereigrosser Tumor) 1 Null 1 dattelgross 1 walnussgross 3 taubeneigross 1 hühnereigross
20.	1 Null 2 zweibohnengross 2 dattelgross 2 halbwalnussgross 2 walnussgross 1 taubeneigross	40.	2 † (1 hühnereigross und 1 taubeneigross) 1 Null 2 taubeneigross 2 mehr als hühnereigross

Die 4 Tumorthiere am 41. und 43. Tage todt, ein Nuller bleibt am Leben.

Résumé.

Bei einem ausserordentlich schnell und in reicher Ausbeute angehenden Tumor lassen sich mit Hordenin bemerkenswerthe Wirkungen erzielen. Von der Sterblichkeit der Thiere wollen wir ganz absehen, da ein mit einem grossen Tumor behaftetes und zum Theile schon kachektisches Thier bei wiederholter Einverleibung eines intensiven Giftes naturgemäss rascher eingeht als ein nicht behandeltes Thier mit einem gleich grossen Tumor. Wir werden uns also nicht wundern, wenn von den 13 Hordeninthieren am 30. Tage nach der Impfung noch 10 = 77 pCt. und von den 10 Controlthieren noch 7 = 70 pCt. am Leben sind, ferner am 40. Tage beiderseits fast die Hälfte der Thiere todt ist. Die Einwirkung des Hordenins macht sich dennoch in den späteren Stadien geltend, denn am 43. Tage weilt in der Controlreihe nur noch der Nuller unter den Lebenden, während die Hordeninreihe bald darauf 7 Nuller aufweist und 6 todte Thiere. Es ist somit in der Hordeninserie die Zahl der Nullthiere von einem auf 3 am 18., 4 am 20., 5 am 30., 6 am 44. und 7 am 51. Tage nach der Impfung gestiegen, während in der Controlreihe der eine Nuller von Anfang bis zum Ende des Versuches vereinzelt blieb. Demnach sind durch das Hordeninsulfat Tumoren, die bis zu Bohnengrösse angewachsen waren, zum Stillstand im Wachsthum und zur vollständigen Nekrose gebracht worden. Dass aber auch Tumoren von Taubeneigrösse fast vollständig verödet wurden, zeigt die mikroskopische



Untersuchung der entsprechenden Tumoren (vgl. die Beschreibung des mikroskopischen Präparates).

Das relative Zurückbleiben der Hordenintumoren im Wachsthum erhellt am besten aus der Gegenüberstellung der Grössenverhältnisse beider Serien am 20. Tage nach der Impfung.

Hordeninreihe	Controlreihe
4 Null	1 Null
2 erbsengross	2 zweibohnengross
1 bohnengross	2 dattelgross
1 bohnengross (nekrotisch)	2 halbwalnussgross
1 erbsen- und bohnengross	2 walnussgross
1 zweibohnengross	1 taubeneigross
2 haselnussgross	
1 walnussgross	

Wir sehen also, dass Hordenin bis zu einem gewissen Grade, wenn auch lange nicht in dem Maasse wie Adrenalin, Tumoren, die nicht zu intensiv wachsen, zurückzubilden vermag, und zwar noch bei Verwendung von Lösungen, die $^1/_{10}$—$^1/_2$ der kleinsten blutdrucksteigernden Dosis enthalten. Um eine Ischämie kann es sich hier sohin nicht handeln. Wir müssen jedenfalls, wenn wir die stark erweiterten kleinsten Gefässe sehen, an eine primäre Gefässwandschädigung mit consecutiven Ernährungsstörungen denken.

Jedenfalls ist es auffällig, dass der Einfluss der Methylirung der Aminogruppe in Bezug auf Blutdruckerhöhung sowohl beim Oxyphenylaethylmethylamin als auch beim Hordenin (Oxyphenylaethyldimethylamin) ein überraschend geringer ist; ja es scheint sogar, dass die Methylirung im Gegentheil die vasoconstrictorische Wirkung vermindert, denn Hordenin wirkt viel weniger blutdruckerhöhend als p-Oxyphenylaethyl- und p-Oxyphenylmethylamin (Barger und Dale). Im Gegensatz dazu bleibt p-Oxyphenylaethylamin, wie im folgenden Abschnitte gezeigt werden soll, Tumoren gegenüber absolut wirkungslos, während Hordenin bis zu einem gewissen Grade ihr Wachsthum beschränkt. Hier ist eine sinnfällige Discrepanz zwischen vasoconstrictorischer und nekrotisirender Wirkung zu constatiren.

4. Der Einfluss der Hydroxylgruppe.

Dakin und Schultz hielten seinerzeit den Brenzkatechinkern für die hauptsächlich wirksame Gruppe im Adrenalinmolekül, und zwar deshalb, weil Brenzkatechin bei intravenösen Injectionen selbst eine Blutdruckerhöhung hervorruft, Methylaminoaethanol dagegen nicht. Nun wurden aber bei genauerer Untersuchung der bei Fäulniss entstehenden Producte durch Barger und Walpole Substanzen bekannt, welche stark blutdruckerhöhend wirken, trotzdem sie keinen Brenzkatechinkern besitzen. So erzeugt z. B. Phenylaethylamin, das sich im faulenden Fleische bildet, eine deutlich stärkere Blutdruckerhöhung als das wirk-



samste Glied der aliphatischen Reihe, nämlich das Hexylamin, selbstredend auch eine stärkere Wirkung als das schwächere Amylamin und das noch schwächere Isoamylamin. Barger und Dale, denen wir diese Erkenntniss verdanken, konnten ferner zeigen, dass Phenylamin ($\langle\quad\rangle NH_2$) keine Blutdruckerhöhung hervorruft und Phenylmethylamin, (Anilin, $\langle\quad\rangle CH_2 . NH_2$) bloss eine Spur Wirksamkeit entfaltet. Ebenso hat α-Phenylaethylamin

$$(\langle\quad\rangle \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} . NH_2),$$

bei dem desgleichen nur ein Kohlenstoffatom zwischen der Aminogruppe und dem aromatischen Ring steht, bloss eine schwache Wirkung. Dagegen hat die Verlängerung der Seitenkette bis zu einer gewissen Grenze eine Erhöhung der Blutdruckwirkung zur Folge, so übertrifft β-Phenylaethylamin[1]) $\langle\quad\rangle CH_2 . CH_2 . NH_2$ sowohl die Phenylamine mit kürzerer als die mit längerer Seitenkette an blutdrucksteigernder Wirkung. Die beste Constitution für ein hydroxylfreies aromatisches Amin mit Bezug auf vasoconstrictorische Fähigkeit ist demnach ein Phenolring mit einer Seitenkette von 2 C-Atomen, von denen das zweite die Aminogruppe trägt. Die Substitutionen, welche bei Phenylaminen mit OH-Gruppen am Phenolring die Wirksamkeit so ausserordentlich ändern, wie Einführung eines secundären Alkohols, Methylirung der Aminogruppe usw. sind bei Abwesenheit der direct gebundenen OH-Gruppen ohne jede praktische Bedeutung (Barger und Dale).

Es war nun nach obigen Ausführungen von Interesse nachzusehen, in welchem Maasse die relativ wirksamste Substanz der Reihe mit 2 C-Atomen zwischen der Aminogruppe und dem aromatischen Ring, nämlich β-Phenylaethylamin, nekroseerzeugend bei malignen Tumoren wirkt.

Versuch XI. (Chenylaethylamin.)

15 Ratten mit Sarkombrei geimpft.

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
12.	0,001 g (0,5 ccm einer Lösung 0,04 auf 20,0) β-Phenylaethylamin	4 Null 1 hanfkorngross (?) 2 kleinerbsengross 4 bohnengross 1 bohnen- und erbsengross 1 bohnen- und 2 erbsengross 1 zweikl. bohnengross 1 dreibohnengross
16.	do. do.	6 Null

1) β-Phenylaethylamin stellt ein Derivat des Phenylalanins (der Phenylaminopropionsäure) dar, $\langle\quad\rangle CH_2CH . NH_2 . COOH$, aus dem es durch CO_2-Abspaltung hervorgeht.



Tag nach der Impfung	Dosis		Revision der Tumoren
18.	0,001 g (0,5 ccm einer Lösung 0,04 auf 20,0) b-Phenylaethylamin		6 Null 1 hanfkorngross 1 erbsengross 1 zweibohnengross 3 haselnussgross 1 zweidattelgross 2 taubeneigross
21.	do.	do.	5 Null 1 todt 9 Tumoren
28.	do.	do.	6 Null, 2 Tumorratten † 2 bohnengross (nekrotisch) 1 haselnussgross (nekrot.) 1 ganz nekrotisch 1 walnussgross (nekrotisch) 1 nekrotische Platte
32.	do.	do.	1 todt
35.	do.	do.	—
37.	do.	do.	7 Null 1 walnussgross 2 haselnussgross (z. Th. käsig zerfallen) 1 haselnussgross † (mikrosk. Präparat s. u.)
39.	do.	do.	7 Null 2 Tumoren 1 todt
42.	do.	do.	—
46.	do.	do.	Beide Tumoren nekrotisirt, sitzen auf dem Grunde einer ganz hohlen Tumorkapsel und wachsen vom Boden derselben hervor
49.	do.	do.	—
51.	do.	do.	1 Tumorratte moribund
53.	do.	do.	—
56.	do.	do.	7 Null 1 Tumor 1 todt
58.	do.	do.	—
60.	do.	do.	Tumor ulcerirt, Nebentumor haselnussgross, sonst Status idem
63.	do.	do.	Beide Tumoren exulcerirt
66.	do.	do.	Ratten †. Beide Tumoren tief exulcerirt, alle übrigen 7 Ratten tumorfrei.

Die histologische Untersuchung des am 37. Tage gewonnenen Tumors ergiebt Folgendes: Der haselnussgrosse Tumor zeigt nur mehr zu einem kleinen Theile das Aussehen eines gewöhnlichen, von Zellen lückenlos erfüllten Spindelzellensarkoms. Wenn wir uns von dieser Parthie aus dem veränderten Theile nähern, so stossen wir auf immer grösser werdende, mit wohlerhaltenen rothen und weissen Blutkörperchen erfüllte Gefässe; an dieses Gebiet schliesst sich dann ein Streifen an, in dem die Zellen heller gefärbt und durch viele Lücken getrennt erscheinen, sodass man



den Eindruck eines Maschengewebes gewinnt. Daran schliesst sich eine zunächst mehr blaugefärbte, weiterhin aber im Wesentlichen röthlich tingirte, structurlose Masse an, in der zahlreiche stark erweiterte, von einer rothen, homogenen Masse gefüllte Gefässe eingestreut sind. Es sieht geradezu aus, als ob die Gefässe sammt ihrem Inhalt in der nekrotischen Masse miterstarrt wären. Den Abschluss bildet eine ebenfalls structurlose Masse, die aber durch ihre auffallende Blässe anzeigt, dass die Nekrose bis zu einem Grade gediehen ist, bei dem die betreffenden Parthien kaum noch Farbstoff aufnehmen. Als charakteristisch für die β-Phenylaethylaminwirkung wäre vielleicht hervorzuheben, dass in den nekrotischen Massen im Wesentlichen blaugefärbte und andererseits hauptsächlich roth tingirte Parthien immer wieder abwechseln. Eine Fibrillenvermehrung ist bei der van Giesonfärbung in geringem Maasse vorhanden.

Résumé:

Das β-Phenylaethylamin vermag in Mengen, die ungefähr 1 ccm der 1 prom. Adrenalinlösung entsprechen, ganz deutliche nekrotisirende Wirkungen zu entfalten, die auch im mikroskopischen Präparat sehr den Adrenalinnekrosen ähneln. Makroskopisch kann man vielleicht als charakteristisch bezeichnen, dass in einem sonst ungewöhnlichen Procentsatz die Tumoren zerfallen, exulceriren und einen von einer dünnen Schale umgebenen Hohlraum zurücklassen, von dem allerdings bisweilen neue Tumoren heranwachsen können. Von 15 Tumoren mit anfänglich 4 Nullern sind als Endergebniss nach 2 Monaten 7 Nuller zu verzeichnen, während die übrigen Ratten mit relativ kleinen, dafür um so stärker verkästen Tumoren eingegangen sind. Ob an dem frühzeitigen Tode eine Infectionskrankheit, eine Intoxication durch reichliche Resorption von Abbauproducten der nekrotischen Parthien oder eine directe Phenylaethylaminvergiftung Schuld trägt, lässt sich nicht ohne Weiteres entscheiden. Mit Tumoren bis zu Haselnussgrösse kann man die Wirksamkeit des Phenylaethylamins nach obenhin begrenzen.

Es lag nun nahe, weiterhin die Wirkung zu untersuchen, welche der Ersatz eines oder zweier H des Phenolringes durch OH hervorruft. Es sind im ersteren Falle dreierlei Bildungen möglich, indem das Hydroxyl in Para-: $OH\langle\,\rangle CH_2 . CH_2 . NH_2$, Meta-: $\overset{OH}{\langle\,\rangle} CH_2 . CH_2 . NH_2$ oder in Ortho-Stellung: $\underset{OH}{\langle\,\rangle} CH_2 . CH_2 . NH_2$ auftreten kann. Wir müssen uns bei dieser Gelegenheit vor Augen halten, dass sich beim Adrenalin die beiden Hydroxylgruppen in Para- und Metastellung befinden. Die blutdrucksteigernde Wirkung, die uns beim Oxyphenylaethylamin wieder vornehmlich interessirt, ist im Vergleich zu von uns auch untersuchten Stoffen wie Isoamylamin ungefähr 10 mal, gegenüber β-Phenylaethylamin fast 5 mal stärker. Doch ist diese hohe vasoconstrictorische Wirkung



an die Einführung der OH-Gruppe in der Para- oder Meta-Stellung gebunden, während das Orthooxyphenylaethylamin keine stärkere Wirkung aufweist als Phenylaethylamin (Barger und Dale). Unsere Versuchsreihe bezieht sich auf p-Oxyphenylaethylamin, welches zuerst von Barger und Walpole aus faulem Fleisch, sowie aus dem wässerigen Extracte von Secale cornutum dargestellt worden ist. Derselbe Körper wurde übrigens schon früher von Emerson bei der Autolyse des Pankreas und von Langstein bei langandauernder peptischer Verdauung gefunden. Das Paraoxyphenylaethylamin entsteht offenbar aus Tyrosin (Oxyphenylalanin) als Muttersubstanz durch CO_2-Abspaltung,

$$OH\langle\bigcirc\rangle CH_2 . CH . NH_2 . COOH.$$

Versuch XII. (Oxyphenylaethylamin.)
10 Ratten mit Sarkombrei subcutan geimpft.

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
5.	0,1 der 1 proc. Lösung von Oxyphenylaethylamin + 0,4 physiol. NaCl-Lösung	—
7.	do. do.	—
9.	do. do.	—
13.	do. do.	—
15.	do. do.	2 Null 1 linsengross 1 erbsengross 1 zweierbsengross 1 dreierbsengross 3 walzenförmig 1 haselnussgross
19.	do. do.	2 Null 8 Tumoren
21.	0,15 der obigen Lösung	—
23.	do. do.	—
25.	do. do.	1 Null 9 Tumoren
27.	do. do.	1 Null 1 kleinerbsengross 1 kleindattelgross 1 zweikleindattelgross 1 zweidattelgross 1 walnuss- u. haselnussgross 1 walnuss- u. zweihaselnussgross 2 taubeneigross 1 walnuss- und taubeneigross

Wegen schrankenlosen Weiterwachsens der Tumoren wird der Versuch hier abgebrochen.

Résumé:

Es steht also das Verhalten des blutdrucksteigernden Effectes beim p-Oxyphenylaethylamin in einem auffallenden Gegensatze zum nekrotisirenden. Ersterer ist beim para-Oxyphenylaethylamin 5 mal stärker als beim β-Phenyläethylamin, die



nekrotisirende Wirkung erscheint dagegen gerade beim Phenylaethylamin deutlich ausgesprochen und fehlt beim p-Oxyphenylaethylamin vollständig; die Tumoren wachsen ganz ungehemmt weiter.

Wir gelangen nun zu den Dioxyphenolen, und zwar zu den Brenzkatechinderivaten. Das Optimum der blutdruckerhöhenden Kraft liegt hier weit höher als in den früheren Serien; gehört doch auch das Adrenalin hierher. Eine Vorbedingung für die blutdrucksteigernde Wirkung stellt hier das Freisein der beiden Hydroxylgruppen dar, so erhöht z. B. 1,2-Dimethyloxybenzol

$$\begin{matrix} CH_3O \\ CH_3O\langle\quad\rangle \end{matrix}$$

den Blutdruck absolut nicht (Dakin), wohl aber Dioxyphenylaethylamin

$$\begin{matrix} OH \\ OH\langle\quad\rangle CH_2 . CH_2 . NH_2. \end{matrix}$$

Versuch XIII. (Dioxyphenylaethylamin.)

10 Ratten, mit Sarkombrei subcutan geimpft, erhalten:

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
5.	0,1 der 1 proc. Lösung von Dioxyphenylaethylamin + 0,4 physiol. NaCl-Lösung	—
7.	do. do.	1 Ratte †
9.	do. do.	—
13.	do. do.	—
15.	do. do.	1 Ratte † 2 Null 1 linsengross 1 erbsengross 3 bohnengross 1 zweibohnengross
19.	do. do.	2 Null 6 Tumoren
21.	0,15 der obigen Lösung	—
23.	do. do.	—
25.	do. do.	1 Nuller † 1 Null 6 Tumoren
27.	do. do.	1 Null 1 kleinbohnengross 1 zweibohnengross 1 walnussgross 1 zweihaselnussgross 1 zweiwalnussgross 1 hühnereigross

Da die Tumoren ungehemmt weiterwachsen, wird die Behandlung sistirt.

Résumé:

Das den Blutdruck erhöhende Dioxyphenylaethylamin vermag die Tumoren ebensowenig in ihrem Wachstum aufzu-



halten wie Oxyphenylaethylamin; damit ist ein zweiter bemerkenswerther Gegensatz zwischen blutdrucksteigernder und nekrotisirender Wirkung festgestellt.

5. Einfluss der Phenylgruppe.

Um den Einfluss der Phenylgruppe auf den vasoconstrictorischen Effect zu prüfen, haben Barger und Dale verschiedene primäre, secundäre, tertiäre und quarternäre Amine untersucht und gefunden, dass nur die primären und secundären Amine Blutdruckerhöhung erzeugen, die quarternären umgekehrt den Blutdruck herabsetzen. Im Speciellen zeigte sich, dass die wirksamsten Glieder in der Gruppe der aliphatischen Amine zu den primären gehören und den Höhepunkt des Effectes im Amylamin und Hexylamin erreichen. Letzteres entfaltet eine kräftigere Wirkung als Amylamin, und dieses wieder, einem allgemeinen Gesetze folgend, eine stärkere als die entsprechende Isoverbindung, in diesem Falle Isoamylamin. Hexylamin ($C_6H_{13}.NH_2$) war uns leider nicht zugänglich; wir haben uns daher auf Versuchsreihen mit Amylamin ($C_2H_5.CH_2.CH_2.CH_2.NH_2$) und mit Isoamylamin [$(CH_3)_2.CH.CH_2.CH_2.NH_2$] beschränkt, welches letzteres aus Leucin [$(CH_3)_2CH.CH_2.CH.NH_2.COOH$] durch Verlust von CO_2 entsteht. Isoamylamin wurde übrigens auch von Barger und Walpole als blutdrucksteigernde Base aus faulendem Fleische dargestellt. Für den Vergleich mit schon früher besprochenen Substanzen sei hier angeführt, dass Phenylaethylamin doppelt und p-Oxyphenylaethylamin 10 mal stärker den Blutdruck erhöhen als Isoamylamin.

Versuch XIV. (Isoamylamin.)

10 Ratten, mit Sarkombrei geimpft, erhalten:

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
10.	1,0 mg Isoamylamin (0,1 ccm einer 1 proc. Lösung) + 4,0 physiol. Na Cl-Lösung	1 dattelgross 2 kleindattelgross 1 Bohne und 1 Erbse 3 bohnengross 2 erbsengross 1 halbbohnengross
12.	do. do.	1 bohnengross †
13.	1,5 mg Isoamylamin der obigen Lösung	—
14.	do. do.	—
16.	2,0 mg Isoamylamin der obigen Lösung	1 erbsengross † 1 kleinerbsengross † 1 bohnengross 2 halbwalnussgross 1 halbdattelgross 1 gr. dattelgross 2 taubeneigross
17.	do. do.	—
18.	do. do.	—



Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
19.	2,0 mg Isoamylamin (0,1 ccm einer 1 proc. Lösung) + 4,0 physiol. Na Cl-Lösung	—
20.	do. do.	—
22.	do. do.	—
23.	do. do.	1 halbbohnengross 2 gr. dattelgross 1 bohnengross 2 hühnereigross 1 halbwalnussgross
25.	do. do.	—
27.	do. do.	—
29.	do. do.	—
31.	do. do.	—
33.	do. do.	1 Null (nekrotische Platte) 2 hühnereigross † 1 halbwalnussgross 1 taubeneigross 1 dattelgross 1 hühnereigross
35.		1 hühnereigross †
37.	do. do.	—
39.	0,5 mg Isoamylamin der obigen Lösung	1 Null 1 fast halbwalnussgross 2 taubeneigross
40.	do. do.	2 taubeneigross †

Der fast halbwalnussgrosse noch in Behandlung.

Versuch XV. (Amylamin.)

10 Ratten, mit Sarkombrei geimpft, erhalten:

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
10.	1,0 mg Amylamin (0,1 ccm einer 1 proc. Lösung + 0,4 physiol. NaCl-Lösung)	1 gerstenkorngross 2 erbsengross 1 pflaumengross 2 dattelgross 2 bohnengross 2 haselnussgross
12.	do. do.	—
13.	1,5 mg Amylamin (0,15 ccm einer 1 proc. Lösung + 0,4 physiol. NaCl-Lösung)	—
14.	do. do.	—
16.	2,0 mg Amylamin (0,2 ccm einer 1 proc. Lösung + 0,3 physiol. NaCl-Lösung)	2 bohnen- und erbsengross 3 pflaumengross 1 walnussgross 1 haselnussgross † 2 über haselnussgross 1 dattelgross
17.	do. do.	—
18.	do. do.	—
19.	do. do.	1 pflaumengross †
20.	do. do.	—
22.	do. do.	1 taubeneigross †

Tag nach der Impfung	Dosis	Revision der Tumoren
23.	2,0 mg Amylamin (0,2 ccm einer 1 proc. Lösung + 0,3 physiol. NaCl-Lösung)	2 pflaumengross 1 walnussgross 2 taubeneigross 1 dattelgross 1 haselnussgross
25.	do. do.	—
27.	do. do.	—
29.	do. do.	—
31.	do. do.	—
33.	do. do.	1 halbwalnussgross 2 hühnereigross † 2 taubeneigross 2 dattelgross
35.	do. do.	—
37.	do. do.	—
39.	do. do.	—
40.	do. do.	1 taubeneigross † 1 hühnereigross 1 walnussgross 1 dattel- u. haselnussgross † 1 taubeneigross

Der Versuch wird wegen Ergebnisslosigkeit an diesem Tage abgebrochen.

Résumé:

Amylamin und Isoamylamin unterscheiden sich kaum in ihrer nekrotisirenden Fähigkeit von einander. Sie ist bei beiden äusserst gering oder besser gesagt fast Null, denn die völlige Rückbildung des einen Tumors in der Isoamylreihe besagt nicht viel. Es kann sich ebensogut um eine Spontanheilung handeln, wenn man das fast unbeschränkte Wachsthum der anderen Tumoren berücksichtigt. Bemerkenswerth ist, dass jeder sichtbare Erfolg ausblieb, obwohl — entsprechend der gegenüber dem p-Phenylaethylamin halb so starken Blutdruckwirkung — ungefähr dieselben Mengen zur Verwendung kamen wie von Phenylaethylamin. Mit der nöthigen Reserve lässt sich vielleicht aus diesen Versuchen der Schluss ziehen, dass das Vorhandensein der Phenylgruppe zur Nekrosenwirkung eine unerlässliche Vorbedingung bildet. Es wäre jedenfalls sehr wünschenswerth, die Versuche mit den Aminen der aliphatischen Reihe noch durch das wirksamste Glied der Reihe, nämlich das Hexylamin, zu ergänzen. Vielleicht wären auch Serien mit ungesättigten Alkylen, wie Allylamin, heranzuziehen.

Schlusssätze:

Fassen wir das Gesammtergebniss aller Versuche zusammen, so gelangen wir zu folgenden Ergebnissen:

Das synthetische l-Suprarenin (Meister Lucius & Brüning) entfaltet eine genau so starke nekrotisirende Wirkung auf Tumorgewebe wie das aus der Nebenniere dargestellte Adrenalin (Takamine).



Von den anderen untersuchten Präparaten erreicht keines die Wirksamkeit des Adrenalins bezw. l-Suprarenins. Dem nekrotisirenden Effecte nach geordnet ergiebt sich, wenn man mit dem wirksamsten Stoffe anfängt, folgende Reihenfolge:

Adrenalin (l-Suprarenin),
Dioxyphenylaminoketon,
rac-Suprarenin,
d-Suprarenin,
Dioxyphenylaethylaminoketon (Homorenon),
Hordenin (Oxyphenylaethyldimethylamin),
Phenylaethylamin,
Methylaminoketon.

Als unwirksam erwiesen sich hingegen:

Oxyphenylaethylamin, Dioxyphenylaethylamin,
Amylamin und Isoamylamin.

Die unter vollständiger Nekrotisirung sich vollziehende Rückbildung der Tumoren ist sicher nicht auf Ischämie und ihre Folgezustände allein zu beziehen, sondern nebst der ischämischen Nekrose jedenfalls auch auf eine primär toxische Wirkung des Adrenalins und der anderen wirksamen Stoffe zurückzuführen. Diese Ansicht wird durch folgende Ergebnisse gestützt:

Es besteht einerseits bei einer Reihe von Stoffen ein auffallender Gegensatz zwischen der blutdrucksteigernden und der nekrotisirenden Wirkung. So erhöht p-Oxyphenylaethylamin den Blutdruck in fünffach stärkerem Maasse als Phenylaethylamin; dieses ist aber gerade diejenige Substanz, welche kräftig nekrotisirend auf das Tumorgewebe wirkt, während p-Oxyphenylaethylamin, ebenso wie das stark vasoconstrictorisch wirkende Dioxyphenylaethylamin das Tumorwachsthum absolut nicht zu hemmen vermögen.

Desgleichen steht Hordenin in Bezug auf blutdrucksteigernde Wirkung dem p-Oxyphenylaethylamin bedeutend nach, entfaltet aber sehr bemerkenswerthe nekrotisirende Effecte, während wir am letzteren Körper einen Einfluss auf das Tumorwachsthum nicht wahrnehmen können.

Ferner steht Dioxyphenylaminoketon in seiner nekrotisirenden Kraft weit hinter Adrenalin zurück, wenn man es auch in einer gleich stark blutdrucksteigernden Lösung verwendet wie Adrenalin.

Andererseits aber — und dieses Moment ist für die oben aufgestellte These von besonderer Bedeutung — vermögen einige der geprüften Substanzen deutliche Tumorenrückbildung noch in Dosen herbeizuführen, welche entweder keine nennenswerthe vasoconstrictorische Wirkung mehr entfalten, so d- und rac-Suprarenin, oder gar nur mehr $^1/_{10}$ bis $^1/_{12}$ der kleinsten blutdrucksteigernden Menge entsprechen, wie es beim Hordenin der Fall ist.

Nichtsdestoweniger müssen wir auch in diesen Fällen auf Grund des mikroskopischen Befundes eine durch die wiederholte Einwirkung der genannten Substanzen hervorgerufene Gefässwandschädigung und consecutive Ernährungsstörung annehmen.



Sehen wir uns nun auf Grund unserer Untersuchungen die Werthigkeit der einzelnen Atomgruppen des Adrenalins in Bezug auf ihre nekrotisirende Fähigkeit an, so müssen wir uns vor Allem sagen, dass das Adrenalinmolekül jedenfalls die günstigste Constitution für die Hervorrufung intensiver nekrotischer Vorgänge darstellt. Auch die die optische Drehung nach links bedingende Atomgruppirung ist beim Adrenalin als ein wesentliches Erforderniss anzusehen, denn rac- steht schon bedeutend und d-Adrenalin noch erheblicher an nekrotisirender Kraft hinter ihm zurück. Die geeignete Constitution scheint demnach diejenige zu sein, bei welcher zwei OH-Gruppen in der 3,4-Stellung am Phenylring in directer Bindung und in der Seitenkette zwei C-Atome vorhanden sind, von denen das Endglied die Aminogruppe trägt. Dieser dürfte dabei eine sehr wichtige Rolle zufallen, da sie in keiner der wirksamen Verbindungen fehlt. Ebenso mag das Vorhandensein der Phenylgruppe unerlässlich sein, denn die untersuchten Amine der aliphatischen Reihe wirken nicht nekrotisirend. Dagegen ist der Brenzkatechinkern sicher nicht als der hauptsächlich wirksame Bestandtheil des Adrenalins in Bezug auf die Tumorrückbildung anzusehen, da Hordenin bloss ein OH und β-Phenylaethylamin kein OH enthält und doch beide eine ganz gute nekrotisirende Wirkung entfalten. Ja, durch die Einführung eines Brenzkatechinkerns wird aus dem nekrotisirenden β-Phenylaethylamin das ganz unwirksame Dioxyphenylaethylamin. Eher ist noch der Aethanolgruppe eine specifische Wirkung zuzuschreiben, denn wir sehen, wie durch den blossen Ersatz derselben durch die Ketogruppe aus dem höchst energisch nekrotisirenden Adrenalin das fast unwirksame Dioxyphenylaminoketon wird. Die Substitution des H der Aminogruppe durch ein Alkyl scheint bei Nichtvorhandensein der Aethanolgruppe nicht von schwerwiegender Bedeutung zu sein, im Gegentheil, es wirkt das Dioxyphenylaethylaminoketon schwächer als Dioxyphenylaminoketon, und die entsprechende Methylbase noch weniger. Doch darf nicht unerwähnt bleiben, dass in der Oxyphenylreihe durch doppelte Methylirung aus dem unwirksamen p-Oxyphenylaethylamin das auffallend gut nekrotisirende p-Oxyphenylaethyldimethylamin (Hordenin) entsteht.

Es ist mir noch eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. K. Reicher für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei derselben meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur.

(Die Angaben entsprechen in der Reihenfolge der Erwähnung in der Arbeit.)

1. v. Fürth, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908. Bd. 29. S. 105; Hofmeister's Beitr. Bd. 1. S. 243.
2. Takamine, Americ. Journ. of Pharmac. 1901. Vol. 73. p. 523.
3. Alderich, Journ. Americ. of Chem. Soc. 1905. Vol. 27.
4. Friedmann, E., Hofmeister's Beitr. 1908. Bd. 8. S. 95.
5. Stolz, Berichte d. deutsch. chem. Ges. 1904. Bd. 37. S. 4149.



6. **Dakin**, Proc. Roy. Soc. 1905. Vol. 76. p. 491.
7. **Ehrmann**, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1905. Bd. 53. S. 97.
8. **Meyer**, O. B., Zeitschr. f. Biol. 1906. Bd. 48. S. 352.
9. **Schlayer**, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 2604.
10. **Kretschmer**, Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 1909.
11. **Trendelenburg**, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 63. S. 110 u. 161.
12. **Fraenkel**, A., Ebendas. 1909. Bd. 60 u. 61.
13. **Commessati**, G., Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 37.
14. **Fraenkel**, S., u. **Allers**, R., Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 18. S. 40.
15. **Kraus** u. **Friedenthal**, Berl. klin. Wochenschr. 1908.
16. **Fraenkel**, A., Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1909. Bd. 60. S. 397.
17. **Wiesel** u. **Schur**, Deutsche path. Ges. Dresden, Sept. 1907; Wiener klin. Wochenschr. 1907. No. 23, 27 u. 40.
18. **Neu**, Med. Klinik. 1910. No. 46; Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 48. 1911. No. 34.
19. **Josué**, Compt. rend. Soc. Biol. 14. Novbr. 1903.
20. **Erb**, W., Congr. f. innere Med. Leipzig 1904; Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1905. Bd. 53.
21. **Heubner**, Ergebnisse d. inneren Med. 1908. Bd. 1.
22. **Otto**, Virchow's Archiv. Bd. 203. H. 3. S. 352—404.
23. **Blum**, Pflüger's Arch. Bd. 90. S. 617; Deutsch. Arch f. klin. Med. Bd. 71.
24. **Herter** u. **Wakemann**, Virchow's Archiv. 1902. Bd. 169. S. 479.
25. **Zülzer**, Berl. klin. Wochenschr. 2. Decbr. 1901.
26. **Citron**, Archiv f. exper. Path. u. Ther. 1905. Bd. 1.
27. **Blum**, Versamml. d. deutsch. Naturforscher u. Aerzte zu Köln. 1908.
28. **Reicher**, K., Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 29; Verein f. innere Med. u. Kinderheilk. 2. März 1910.
29. **Abderhalden** u. **Müller**, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908/09. Bd. 58. S. 185.
30. **Abderhalden** u. **Thies**, Ebendas. 1909. Bd. 59. S. 22.
31. **Abderhalden** u. **Slavu**, Ebendas. S. 129.
32. **Abderhalden** u. **Kautzsch**, Ebendas. Bd. 61. S. 119.
33. **Pollack**, Ebendas. 1910. Bd. 68. S. 69.
34. **Watermann**, Ebendas. Bd. 63. S. 291.
35. **Fröhlich**, Centralbl. f. Physiol. 1909. Bd. 23. S. 44.
36. **Echtermeyer**, Berl. klin. Wochenschr. 1911. No. 20 (Berl. med. Ges.) und No. 20 (Laryngol. Ges.).
37. **Hoelscher**, Berl. klin. Wochenschr. No. 47. S. 2133.
38. **Loewy**, O., u. **Meyer**, H. H., Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1905. Bd. 53.
39. **Sturli**, Centralbl. f. innere Med. 1905. Bd. 26.
40. **Leger**, Compt. rend. Soc. Biol. 1906. p. 108.
41. **Camus**, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 1906. T. 16.
42. **Dakin** u. **Schultz**,
43. **Barger** u. **Walpole**, Journ. of Physiol. 1909. Vol. 38. p. 23.
44. **Barger** u. **Dale**, Ebendas. 1910. Vol. 41. p. 19 u. 22.
45. **Emerson**, Hofmeister's Beitr. 1902. H. 1. S. 501.
46. **Langstein**, Ebendas. S. 507.
47. **Barger** u. **Walpole**, Journ. of Physiol. 1909. Vol. 38. p. 343.



III.

Untersuchungen über Gicht.

Von

Dr. **Y. Nukada** (Tokio).

Der endogene Harnsäuregehalt des Blutes.

Als Garrod im Blute des Gichtikers einen erhöhten Harnsäuregehalt festgestellt hatte, da mochte es scheinen, dass die schwierigen Probleme des Stoffwechsels bei der Gicht nunmehr in ganz kurzer Zeit klar erkannt und völlig gelöst werden könnten. Er selbst war damals noch der Ansicht: Der Gichtiker scheidet im Durchschnitt weniger Harnsäure im Urin aus, als der Gesunde; die Verminderung zeigt sich besonders vor dem Anfall und in diesem selbst, später steigt die Harnsäure wieder bis zur annähernd normalen Höhe. Im Blute dagegen nimmt die Harnsäure während der Zeit überhand, wo sie im Harn vermindert wird. Später haben dann Klemperer[1]) u. A. den erhöhten Harnsäurewerth im Blute bestätigen können. Allerdings hat Magnus-Levy[2]) durch eine Reihe exacter und zuverlässiger Untersuchungen gezeigt, dass der Harnsäuregehalt sich auf ziemlich constanter Höhe zu halten pflegt; bei den einzelnen Versuchspersonen aber sind die jeweilig gefundenen Werthe mehr oder weniger verschieden (3—6 mg auf 100 ccm Blut). Andererseits ist die Thatsache sichergestellt worden, dass nicht nur bei der Gicht, sondern auch noch bei verschiedenen anderen Erkrankungen grössere Mengen von Harnsäure im Blute vorkommen können (z. B. bei Nephritis, Pneumonie, Leukämie etc.). Unter gewissen Umständen aber lässt sich sogar beim gesunden Menschen eine Harnsäuremenge nachweisen.

Im Uebrigen kann die eben genannte Thatsache gar nicht mehr befremden, nachdem wir die Abstammung der Harnsäure von den Nucleoproteiden und Purinkörpern der Nahrung kennen gelernt haben. Ihre Entstehung dürfte wohl auf exogenem Wege vor sich gehen. Aber nicht immer werden die harnsäurebildenden Substanzen von aussen her mit der Nahrung zugeführt. Eine reichlichere Nucleinresorption wird sich auch einstellen müssen bei einem aussergewöhnlich starken Zerfall des im Organismus selbst enthaltenen Nucleins, wie ihn z. B. einige oben genannte Erkrankungen (Pneumonie, Leukämie) mit sich führen. Das

1) Deutsche med. Wochenschrift. 1895.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 1899.



der Harnsäurebildung dienende Material ist in solchen Fällen zwar endogener Abstammung, im Uebrigen aber wird sich ein wesentlicher Unterschied zwischen exogener und endogener Harnsäurebildung nicht feststellen lassen. Für letztere können übrigens bei Vermeidung der exogenen Nucleinzufuhr wenigstens annähernde Werthbestimmungen vorgenommen werden. Was nun die Harnsäurevermehrung im Blute des Gichtikers anlangt, so wird man zunächst ihren Ursprung zu ermitteln oder nach obigen Darstellungen entweder auf exogenem oder endogenem Wege denselben zu suchen haben. Dass bei der Gicht eine Störung der exogenen Harnsäurebildung vorhanden ist, wurde von mehreren Autoren durch verschleppte Ausscheidung sicher festgestellt.

An dieser Stelle wird man nun aber die wichtigen von Brugsch und Schittenhelm[1]) mit grosser Sorgfalt durchgeführten Versuche nicht übergehen dürfen. Diese beiden Autoren haben eine Anzahl Gichtiker wochen- und theilweise sogar Monate lang purinfrei ernährt und dennoch in ihrem Blute regelmässig einen nicht unbeträchtlichen Harnsäuregehalt, sogar durchschnittlich 0,003 g auf 100 ccm Blut nachweisen können. Bei den Nichtgichtikern dagegen, bei denen eine strenge Diät in oben gekennzeichnetem Sinne nicht immer durchgeführt wurde, konnte trotzdem von Harnsäure im Blute in allen diesen Fällen (ausser Nephritis etc.) gar nicht die Rede sein. Aus diesen Beobachtungen glaubten nun Brugsch und Schittenhelm folgenden allgemeinen Schluss ziehen zu dürfen: „Die Gicht bedeutet eine Störung im endogenen Harnsäurestoffwechsel, denn der endogene Harnsäuregehalt des Blutes bei der Gicht ist gegenüber der Norm erhöht“. Bloch[2]) hat auch bei einem Gichtiker in 200 ccm Blut bei gewöhnlicher Kost 9,7 mg, nach Monate langer purinfreier Kost aber 8,7 mg Harnsäure nachgewiesen, während bei einem anderen Gichtiker in 200 ccm Blut keine Harnsäure gefunden worden ist.

Um nun der Gichtfrage näher zu treten, empfiehlt es sich, zuerst die endogenen Harnsäurewerthe im Blut nochmals möglichst genau zu bestimmen. Die Patienten wurden also lange purinfrei ernährt, bis sich die im Urin vorhandene Harnsäuremenge als fast constant erwies. Alsdann erfolgte Blutentnahme durch Venaesection, und zwar das Blut (in der Regel 200 ccm) wurde in einem cubicirten, ca. 50 ccm 4 proc. oxalsaure Natriumlösung enthaltenden Glase unter seltenem Umrühren mit einem Glasstabe aufgefangen, und dann wurde das Blutserum getrennt. Das Blutserum wurde enteiweisst und schliesslich wurde die Harnsäure nach der Krüger-Schmidt'schen Kupferfällungsmethode bestimmt. Näheres siehe unten.

Fall I.

U. R., 60 Jahre alt, Schreiner. Im Jahre 1878 rheumatische Schmerzen nach Erkältung; zuerst traten die Schmerzen im Schulter-, später im Fussgelenk auf. Dann nach einigen Jahren trat der Schmerz wieder am Fuss-, dann am Fingergelenk auf. Am 6. December Abends bekam Patient Schmerz und Röthung im rechten Fusse, so

1) Diese Zeitschr. 1907.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1907.

dass er gar nicht mehr aufstehen konnte. Der linke Unterschenkel in der Wadengegend ziemlich stark geschwollen und geröthet. Urin eiweissfrei.

Datum	Harnmenge	Harnsäure	Anmerkung
14./15. XII. 08	1150	0,448	seit 10. XI. purinfreie Kost
15./16.	1300	0,552	
16./17.	1100	0,566	
17./18.	1450	0,601	
18./19.	1300	0,541	
19./20.	—	—	
20./21.	1000 (?)	0,390 (?)	

Am 21. Aderlass. 260 ccm Blut. Harnsäurekrystalle reichlich, Murexidprobe sehr stark.

Fall II.

R. J., 38 Jahre alt. Am 7. XII. heftige Schmerzen in der 2. und 3. Zehe des linken Fusses. In den nächsten Tagen auf die linke Hand übergegangen. An der linken Hand sind sämmtliche Interphalangealgelenke des kleinen und des Ringfingers, sowie das Gelenk zwischen Mittel- nnd Endphalanx des Zeigefingers geschwollen und geröthet. Am linken Fuss sind sämmtliche Gelenke der Zehen mit Ausnahme des Grosszehengrundgelenkes geschwollen und geröthet. Am rechten Fuss ist dasselbe der Fall mit Ausnahme der Gelenke zwischen den Phalangen der 4. Zehe, ausserdem ist der rechte Knöchel, besonders an seiner medialen Seite geröthet, gespannt, sehr schmerzhaft.

Datum	Harnmenge	Harnsäure	Anmerkung
14./15. XII. 09	1800	0,450	seit ca. 3 Wochen purinfreie Kost
15./16.	1000	0,240	
16./17.	1100	0,379	
17./18.	1520	0,364	
18./19.	1650	0,445	
19./20.	1000	0,450	
20./21.	1230	0,369	

Am 21. Venaesection. 160 ccm Blut. Krystalle nachgewiesen. Murexidprobe deutlich.

Fall III.

S. K., 53 Jahre alt. Arbeiter. Am 11. XII. Schmerzen im linken Kniegelenk; dasselbe soll geschwollen und die Haut geröthet sein. Am 12. XII. Schmerzen im linken Fussgelenk. Am 14. XII. traten Schmerzen und Schwellung im rechten Ellbogengelenk auf; am 15. XII. Schmerzen im rechten Kniegelenk.

Datum	Harnmenge	Harnsäure	Anmerkung
1./2. I. 09	1120	0,817	
2./3.	—	—	
3./4.	1560	0,764	
4./5.	770	0,500	seit 4. XII. purinfreie Kost
5./6.	—	—	
6./7.	1100	0,605	
7./8.	1100	0,374	
8./9.	740	0,277	
9./10.	880	0,668	
10./11.	1230	0,440	
11./12.	1260	0,380	

Am 12. XII. Aderlass. 220 ccm Blut. Harnsäurekrystalle mikroskopisch reichlich rein isolirt. 6,5 mg gewogen. Murexidprobe sehr stark.



Fall IV.

B. Y. Erste Gichtanfälle bemerkte dieser Patient im Frühjahr 1909; plötzlich über Nacht kamen Schwellungen und starke Schmerzen im Grosszehengelenke. Allmählich traten die Schmerzen im rechten Schultergelenk auf, dann erstreckten sich dieselben auf das Ellbogen- und Handgelenk.

Datum	Harnmenge	Harnsäure	Anmerkung
11./12. I. 09	1680	0,529	seit 11. I. purinfreie Kost
12./13.	1480	0,503	
13./14.	1780	0,170	
14./15.	1800	0,162	
15./16.	1730	0,190	
16./17.	1520	0,334	
17./18.	1940	0,232	

Am 18. I. Venaesection. 200 ccm Blut. Harnsäurekrystalle und Murexidprobe ziemlich stark. 5,5 mg reine Harnsäure gewogen.

Fall V.

L. H., 51 Jahre alt. Seit etwa 20 Jahren leidet der Patient fast jedes Jahr an plötzlich auftretenden, vielfach wechselnden, sehr schmerzhaften Gelenkschwellungen, die theilweise nach einiger Zeit verschwanden, aber in einzelnen Gelenken sehr hartnäckig bestehen blieben. Vor 4 Tagen trat eine starke schmerzhafte Schwellung im linken Handgelenke auf; weiterhin wurde das rechte Ellbogengelenk und die rechte Schulter befallen. An beiden Ohren Tophi.

Datum	Harnmenge	Harnsäure	Anmerkung
15./16. I. 09	730	0,372	Seit 12. I. purinfreie
16./17.	—	—	Kost
17./18.	1020	0,411	
18./19.	640	0,371	
19./20.	800	0,392	

Am 20. I. Venaesektion. 200 ccm Blut. 6,0 mg Harnsäure gewogen. Murexidprobe sehr stark.

Fall VI.

Klinische Diagnose: Gicht.

Datum	Harnmenge	Harnsäure	Anmerkung
21./22. I. 09	1730	0,258	Seit 7. I. purin-
22./23.	1900	0,216	freie Kost

Am 23. I. Aderlass. 200 ccm Blut. 7,0 mg reine Harnsäure gewogen. Murexidprobe sehr stark.

Bei Durchsicht der oben angegebenen Untersuchungsergebnisse fällt zunächst auf, dass das Gichtblut trotz purinfreier Kost immer eine nachweisbare Menge Harnsäure, mitunter sogar in einem excessiven Maasse, ohne Ausnahme bei allen Gichtanfällen enthält. Natürlich muss bei gesunden Menschen schon eine minimale, vielleicht nicht nachweisbare Harnsäure im Blut enthalten sein. Klemperer[1]) Jaksch[2]), Brugsch[3]) u. Schittenhelm u. a. haben bei gesunden Menschen über-

1) Deutsche med. Wochenschr. 1895.

2) Ueber die klinische Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure und Xanthinbasen im Blute, den Exsudaten und Transsudaten. Berlin 1891.

3) Diese Zeitschrift. 1907.



haupt keine Harnsäure gefunden, anderen dagegen, wie Garrod, Abeles[1]), Petren[2]) etc., ist der qualitative Nachweis einer wenn auch ganz geringen Menge Harnsäure gelungen, ohne dass jedoch eine einigermaassen zuverlässige Bestimmung möglich gewesen wäre. Bei Hund, Rind, Pferd u. a. sind übrigens bisher völlig negative Resultate erzielt worden. Bei gesunden Menschen sind also bis jetzt nur eine ganz geringe Menge, oft sogar überhaupt keine Harnsäure nachgewiesen worden (ausser bei zu reichlicher Fleischnahrung). Kommt aber im Harn regelmässig Harnsäure zur Ausscheidung, so muss sie auch stets im Blut, wenigstens im Arterienblut der Nieren vorhanden gewesen sein. Sämmtliche Untersuchungen, die mehrere Forscher bisher ausgeführt haben, sind nur am Venenblute des Armes vorgenommen worden. Es ist möglich und zugleich sehr wahrscheinlich, dass sich die Harnsäure im arteriellen Blut etwas anders verhält, wie im venösen. Das Resultat, welches man aus dem venösen Blut erhalten hat, ist deswegen natürlich nicht ganz einwandfrei. Der erhöhte Harnsäurewerth im Blut bei der Gicht beweist aber schon zweifellos, dass die Gicht eine Störung des Harnsäurestoffwechsels veranlasst. Mein Resultat stimmt fast vollkommen mit dem von Brugsch und Schittenhelm[3]) überein. Bloch[4]) hat bei einem Gichtanfall keine Harnsäure gefunden, während er bei einem anderen eine ziemlich grosse Menge derselben isolirt hat, und er hat seine Meinung dahin geäussert, dass es bei der Gicht sichere Fälle giebt, in welchen das Blut keine Harnsäure enthält. Es kann diese Beurtheilung doch noch nicht als absolut richtig angesehen werden, denn bei einer Verfeinerung des Harnsäurenachweises, wie es weiter unten beschrieben werden soll, erhält man auch dort deutliche Spuren von Harnsäure, wo man nach den bisher üblichen, auch von Bloch angewandten Methoden diese nicht mehr nachweisen kann. Andererseits aber ist Bloch's Ansicht keineswegs als ganz verfehlt zu betrachten, denn ich selbst habe einmal neben den oben angeführten 6 Fällen noch bei einem Kranken mit höchst wahrscheinlichen, klinischen Symptomen der Gicht das Blut nach derselben Methode wie bei den anderen Patienten untersucht, und doch keine Harnsäure dabei nachweisen können. Ein anderes Mal habe ich aber, und das ist ein ganz entgegengesetzter Fall, bei einem Patienten mit deutlichem Symptom von Muskelrheumatismus nach Verabreichung purinfreier Nahrung eine minimale Menge Harnsäure im Blut gefunden. Alles dieses zusammengenommen, dürfte es also nunmehr als eine unerschütterliche Thatsache angesehen werden, dass bei den meisten Fällen der Gicht die Harnsäure im Blut immer vermehrt worden ist, wenn auch nicht immer bis zu einer bestimmten Höhe. Vielleicht spielen Zustand und Periode der betreffenden Krankheit eine bedeutende Rolle dabei. Es können übrigens auch noch Fälle vorkommen, wo das Symptom der Gicht allerdings noch sehr zweideutig

1) Wiener med. Jahrbücher. 1887.
2) Arch. f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 41.
3) Diese Zeitschrift. 1907.
4) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1907.

ist, wo aber die Vermehrung der Harnsäure im Blut schon deutlich nachweisbar ist, ein Vorzeichen des bald schon auftretenden, klinischen Symptoms der Gicht.

Wie in der Einleitung schon erwähnt, ist der erhöhte, endogene Harnsäuregehalt des Blutes nicht nur bei der Gicht, sondern auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen bestätigt worden. Die Harnsäure des Blutes bei Nephritis verhält sich aber etwas anders, ihre Menge wechselt je nach dem Functionszustand der Niere. Ich habe zum Vergleich auch noch folgende Fälle von Urämie untersucht.

Urämie 1. 200 ccm Blut.
18,5 mg Harnsäure.

Urämie 2. 220 ccm Blut.
11,0 mg Harnsäure.

Urämie 3. 200 ccm Blut.
Harnsäurekrystalle spärlich.
Murexidprobe schwach.

Das Resultat beweist, dass die Harnsäure bei Nephritis resp. Urämie sicher durch wirkliche Retention der Niere entsteht. Der erhöhte Harnsäurewerth bei Leukämie und Pneumonie wird durch einen starken Zerfall der Zellen hervorgerufen. Dieser abnorm starke Nucleinzerfall im Körper würde aber ganz gleiche Bedeutung haben mit der exogenen Zufuhr von Nuclein.

Es kann bei der Gicht weder von einem gesteigerten Nucleinzerfall noch auch von einem sicheren Retentionsprocess der Niere die Rede sein. Es fragt sich nun, warum denn gerade die Harnsäure im Blut sich bei der Gicht vermehrt? Man hat diese Erscheinung durch die Annahme einer Verschlechterung der Ausscheidungsbedingungen zu erklären versucht und ist dabei von verschiedenen Gesichtspunkten ausgegangen. Magnus-Levy[1]) ist der Meinung, man müsse hier ähnliche Verhältnisse wie bei Nephritis annehmen; bei der Gicht werde nämlich Anfangs durch irgend einen toxischen Stoff eine Schädigung der Nierenzellen zu Stande gebracht, so dass die Harnsäure des Blutes nunmehr erst bei höherer Spannung durchzudringen vermöge. Es sei dabei, so behauptet ein anderer, jedoch keine eigentliche Nephritis, sondern nur eine Art specifischer Niereninsufficienz anzunehmen. Ursprünglich rein functioneller Natur, führe diese dann später auch zu anatomischen Veränderungen der typischen, geschrumpften Gichtniere, so dass dieses nicht als Ursache, sondern umgekehrt nur als Folge der Gicht aufgefasst werden dürfe. So lautet eine Erklärung, bei der auch noch besonders darauf hingewiesen wird, dass der grosse, auffallende Unterschied zwischen der genannten Insufficienz und der gewöhnlichen Nephritis, bei der das Ausscheidungsvermögen für Harnsäure relativ intakt bleibt, jede Insufficienz der beiden Affektionen von vornherein ausschliessen müsse. Eine andere Gruppe von Forschern hat die Frage der Harnsäurevermehrung im Blut bei der Gicht überhaupt auf einem ganz anderen Wege zu lösen versucht. Sie er-

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1899.



kennen im Blute nicht lediglich ein Transportmittel der Harnsäure, sondern sie glauben ihm auch wichtige, harnsäurezerstörende Eigenschaften beimessen zu müssen. Die einen glaubten dabei, die Harnsäure werde nach ihrer Zerstörung durch das Blut in die Oxalsäure umgewandelt, die anderen wollten das aus ihr entstandene Glykokoll festgestellt haben, so namentlich Frey und Kionka[1]). Beide experimentierten mit Hammelblut. Ihre Versuche wurden dann aber später von Brugsch und Schittenhelm einer äusserst sorgfältigen Controle unterzogen. Dabei ergab sich zunächst nach genauer quantitativer Bestimmung, dass ein nennenswerther Verlust an Harnsäure überhaupt nicht festgestellt werden könne. Damit war zugleich bewiesen, dass das von Frey und Kionka beobachtete Glykokoll unmöglich von der Harnsäure seinen Ursprung genommen haben könne. Frey und Kionka haben dann zwar gegen dieses Resultat Einspruch erhoben und dadurch der gegnerischen Seite zu einer nochmaligen Nachprüfung Veranlassung gegeben, zu einem wesentlich anderen Ergebniss ist diese indessen auch dadurch nicht gekommen. Brugsch und Schittenhelm mussten zwar das Vorhandensein eines β-Naphthalinsulfoproductes eingestehen, das mit dem des Glykokolls eine gewisse Aehnlichkeit besass. Eine genaue, chemische Bestimmung war jedoch nicht möglich. Ja, das Glykokoll konnte sogar nach den analytischen Versuchen mit grösster Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, ausserdem liess sich das in Frage stehende Product auch aus harnsäurefreiem Blute gewinnen.

Minkowski, Goto[2]) u. A. vermuthen, beim Gichtkranken werde die Ausscheidung der Harnsäure aus dem Blute durch ihre eigenartige, pathologische, chemische Bindung mehr oder weniger erschwert. Sie haben den Nachweis geliefert, dass die Harnsäure mit anderen Spaltungsproducten der Nucleinsäure Verbindungen eingehen kann. Auch His[3]) hat diese Beobachtung bestätigen können. Die so gebundene Harnsäure ist nun überhaupt nicht ohne weiteres fällbar, sondern sie muss zunächst durch Kochen mit Schwefelsäure zerlegt werden. Minkowski ist sogar der Ansicht, normalerweise werde die Harnsäure überhaupt nur in dieser Form den Nieren zugeführt. Es muss jedoch zweifelhaft erscheinen, ob der Harnsäuretransport im Blute vermittelst der Nucleinsäure und ihrer Derivate bewerkstelligt werden könne. Schittenhelm und Bendix[4]) haben nämlich bei Thieren intravenöse Injectionen von α-thymonucleinsaurem Natron vorgenommen. Eine Erleichterung der Harnsäureausscheidung in dieser Form konnte aber nicht beobachtet werden. Viel wahrscheinlicher ist es dagegen, dass die Harnsäure im Blute feste, organische Verbindungen anderer Art einzugehen pflegt. His konnte die Harnsäure des Harns nämlich durch Rotationsverfahren zur Ausscheidung bringen, eine Entfernung aus dem Blute aber war auch auf diesem Wege nur teilweise möglich, sodass die Annahme gerechtfertigt erscheint, der

1) Diese Zeitschrift. 1905.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1900.
3) Therapie d. Gegenw. 1901.
4) Deutsche med. Wochenschr. 1904.

Rest sei fester, nicht salzartig gebunden gewesen. Indessen haben doch neuere Versuche von Brugsch, ferner von Gudzent den stringenten Beweis erbracht, dass die Harnsäure im Blut als anorganisch gebundenes Salz existirt, und zwar als Mononatriumurat.

Was das Vorhandensein eines urikolytischen Fermentes im Blute betrifft, so wird diese Frage von den verschiedenen Forschern in ganz entgegengesetztem Sinne beantwortet. Einige Autoren haben die Zerstörungsstätte der Harnsäure nicht im Blute, sondern in den verschiedenen Organen nachzuweisen versucht und dabei die auffallende Thatsache feststellen müssen, dass das die Harnsäure zerstörende Organ zugleich auch im Stande ist, sie zu bilden. Einzelne Thiere zeigen allerdings in dieser Hinsicht ein verschiedenes Verhalten. So hat man gefunden, dass der Abbau der Harnsäure in der exstirpirten Leber des Schweines wie des Hundes in grossem, beim Rinde dagegen nur in geringem Umfang vor sich zu gehen pflegt. Nach Wiener und Schittenhelm sollen sich im Reagensglase wenigstens auch Niere und Muskeln als harnsäurezersetzende Organe erwiesen haben. Nenki, Hahn, Burian und Schur konnten übereinstimmend ein sehr interessantes Experiment am lebenden Hunde vornehmen. Nach dem Aufhören der harnsäurezerstörenden Leberfunktion fand nämlich eine bedeutende Vermehrung der Harnsäureausscheidung statt. Brugsch und Schittenhelm haben kürzlich eine neue Theorie der Gicht zu geben versucht, die im Wesentlichen darauf ausgeht, dass es sich bei dieser Krankheit um eine specifische Störung des Nucleinstoffwechsels handelt, welche einerseits in einer verlangsamten und verringerten Harnsäurebildung, andererseits aber in einer verzögerten Harnsäurezerstörung zum Ausdruck kommt. Die Anhäufung der Harnsäure im Blute kommt von einer verminderten Urikolyse, infolge einer functionellen, fermentativen Minderleistung. Nur steht man hier vor der Frage, warum das mit Harnsäure überladene Blut seinen Harnsäureüberschuss nicht auch durch den Harn abgiebt. Wie Brugsch und Schittenhelm gefunden haben, ist die Harnsäureausscheidung bei der Gicht im Allgemeinen vermindert.

Der endogene Harnsäuregehalt im Urin.

Wenn ich alle endogenen Harnsäurewerthe im Urin bei der Gicht zusammenstelle, welche meine Untersuchungen ergaben, dann erhalte ich folgendes Resultat:

Gichtkranke	Endogene Harnsäure	Durchschnitt aus Tagen
1	0,520	6
2	0,385	7
3	0,464	7
4	0,219	5
5	0,386	4
6	0,237	2
7	0,283	7
8	0,337	8
9	0,368	7



Gichtkranke	Endogene Harnsäure	Durchschnitt aus Tagen
10	0,287	4
11	0,469	5
12	0,449	9
13	0,275	2
14	0,432	1

Nach diesen Zahlen ist der endogene Harnsäurewerth durchschnittlich bei der Gicht nicht besonders hoch. Bei anderen Erkrankungen, welche den erhöhten Harnsäurewerth im Blute aufweisen, wie z. B. Pneumonie, Leukämie, ist derselbe bekanntlich auch im Urin zugleich erhöht. Auf Grund dieser Thatsache, dass bei der Gicht nur die Blutharnsäure, die Urinharnsäure aber dagegen nicht erhöht ist, ist seit langem die Niere als das Organ bezeichnet, das die Harnsäure im Blute zurückhält. Diese Annahme scheint aber, wie oben schon erwähnt, nicht vollkommen die gichtische Stoffwechselstörung zu erklären[1]). Um eine richtige Erklärung zu erzielen, bedürfte es wohl noch weiterer Untersuchungen. Zuerst aber müssten Alkoholismus, Bleivergiftung und andere Erkrankungen in ihrer Beziehung zum Harnsäurestoffwechsel gründlich studirt werden.

Differentialdiagnose der Gicht und der anderen Arthritiden.

Die klinische Diagnose der Gicht ist im Allgemeinen nicht schwer. Bei den Fällen, die hereditäre Belastung, typischen Anfall, charakteristische Tophi usw. zeigen, ist die Entscheidung sehr leicht. Dagegen bieten atypische Fälle nicht selten besondere Schwierigkeiten, und die Differentialdiagnose der Gicht und der anderen Krankheiten, wie besonders Gelenkrheumatismus ist sogar oft unmöglich. Aus diesem Grunde suchen mehrere Forscher seit langem nach sicheren, objectiven, differentialen Merkmalen. Man hat versucht, die Diagnose der Gicht festzustellen:

1. durch die verminderte Menge der Harnsäure,
2. durch die verschleppte Ausscheidung derselben im Urin.

Seitdem wir wissen, dass bei der Gicht der Harnsäuregehalt im Urin gewöhnlich etwas vermindert ist, öfters aber auch noch in normalen Grenzen liegt, dass die verschleppte Ausscheidung ebenfalls auch bei anderen Krankheiten, z. B. Alkoholismus (Pollak), Epilepsie (Rohde), vorhanden ist, haben jene zwei Punkte aber wenig Werth. Nun liegt der Gedanke nahe, eine Diagnose im Blut zu finden. In dieser Hinsicht habe ich den Harnsäuregehalt im Blute bei purinfreier Kost bei den anderen Arthritiden untersucht.

L. J., Acuter Gelenkrheumatismus.

Datum	Harnmenge	Harnsäure	Anmerkung
20/21. I. 09	1380	0,441	seit 3 Tagen purin-
21/22.	—	—	freie Kost

Am 22. I. Aderlass. 200 ccm Blut. Keine Harnsäure. Murexidprobe negativ.

1) Cfr. Brugsch und Schittenhelm, Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen.



J. A., 44 J. alt, chron. Gelenkrheumatismus 1903; Gelenkschmerzen in Fuss und Knie, dann Ellbogen. Seit 3 Wochen Gelenkschmerzen im Handgelenk.

Datum	Harnmenge	Harnsäure	Anmerkung
5/6. II. 09	750	0,547	seit 3 Tagen purin-
6/7.	1570	0,455	freie Kost
7/8.	1100	0,440	

Am 8. 8. Venaesection: 200 ccm Blut. Keine Harnsäure. Murexidprobe negativ.

Während ich also bei der Gicht fast ausnahmslos einen erhöhten Harnsäuregehalt im Blute habe nachweisen können, ist beim Rheumatismus niemals eine nachweisbare Menge Harnsäure im Blute gefunden worden. Es bestätigen diese Versuche die Ergebnisse von Brugsch, der weder bei acutem Gelenkrheumatismus, noch bei chronisch-rheumatischen Arthritiden, noch bei der Osteoarthritis deformans eine Urikämie im Gegensatz zur Gicht fand (cfr. die Dissertation von Erwin Freund, Chronischer Gelenkrheumatismus und Gicht, Leipzig 1909).

Technik des Harnsäurenachweises im Blute.

Die bisherigen Methoden des Harnsäurenachweises im Blute bestehen hauptsächlich darin, dass in dem mit Na-Oxalat versetzten Blute eine Coagulation des Eiweisses durch Aufkochen vorgenommen und dann im Filtrate die Harnsäure nach der Kupfermethode nachgewiesen wird. Bei dieser Versuchsanordnung fand ich aber, dass, wie folgende Versuche zeigen, kleinere Harnsäuremengen der Wahrnehmung entgehen, und zwar deshalb, weil dabei immer ein gefärbter, nicht krystallisirbarer Rückstand verbleibt, der die Kristallisation der kleineren Harnsäuremengen hindert und die Murexidfärbung verdeckt. Nach gleicher Methode untersuchte ich auch einiges Gichtblut, konnte aber Harnsäurekrystalle doch nicht feststellen. Ausserdem habe ich noch folgende Versuche als Controle der Methode angestellt:

1. 200 ccm Ochsenblut wurde 3,6 mg Harnsäure (bzw. entsprechende Menge harnsaure Natriumlösung) zugesetzt und durch oben genannte Methode die Harnsäure bestimmt: Keine Harnsäurekrystalle, negative Murexidprobe.
2. 9,0 mg Harnsäure in 200 ccm Ochsenblut: Murexidprobe positiv.
3. 18,0 mg Harnsäure in 200 ccm Ochsenblut: Reichliche Krystalle, Murexidprobe sehr stark, 11,0 mg reine Harnsäure gewogen.
4. 200 ccm Ochsenblut ohne Harnsäurezusatz: Krystalle und Murexidprobe völlig negativ.

In der That habe ich bei einigen sicheren Gichtfällen nach dieser Methode Harnsäure im Blute nicht gut nachweisen können, wie dieses denn ja auch Bloch noch nicht gelungen ist. Ausserordentlich viel besser gelingt der Nachweis von Harnsäure im Blute, wenn nach dem Vorschlage von Brugsch und Schittenhelm von vornherein die Blutkörperchen, die ja doch keine nennenswerthe Harnsäuremenge enthalten, abcentrifugirt werden (nach Zusatz von Na-Oxalat), wobei freilich folgende Ausführungsweise als zweckmässig erscheint:

Das Blutserum wird durch Fällung mit Monoalkaliphosphat enteiweisst, und dann wird im Filtrat die Kupferfällung in üblicher Weise



vorgenommen. Empfehlen möchte ich aber, anstatt mit Natriumsulfidlösung den Kupferniederschlag zu behandeln, bloss H_2S bei minimal alkalischer Reaction direct auf diesen einwirken zu lassen.

Durch diese Variation instand gesetzt, noch 2 mg Harnsäure in 200 ccm Blut nachweisen zu können, ist es schliesslich möglich geworden, folgendes Resultat der Controlversuche zu finden:

1. 200 ccm Pferdeblut + 4,0 mg Harnsäure:
   Krystalle +,
   Murexid +++.
2. 200 ccm Pferdeblut + 1,0 mg Harnsäure:
   Krystalle —,
   Murexid ?
3. 200 ccm Pferdeblut + 3,0 mg Harnsäure:
   Krystalle +,
   Murexid ++.
4. 200 ccm Pferdeblut + 2,0 mg Harnsäure:
   Krystalle +,
   Murexid +.

IV.

Aus der I. medicinischen Klinik zu Berlin (Geh.-Rath His).

Ueber das Reizleitungssystem bei Amphibien, Reptilien und Vögeln.

Von

Prof. Dr. **Külbs,**

Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 13 Abbildungen im Text.)

Die histologischen und experimentellen Ergebnisse der mit Lange (1) durchgeführten Arbeit über das Reizleitungssystem des Eidechsenherzens veranlassten mich, vergleichende anatomische Untersuchungen über das specifische System in grösserem Umfange vorzunehmen.

Vorläufig möchte ich abschliessend berichten über das Reizleitungssystem bei Amphibien, Reptilien und Vögeln.

I. Das Froschherz.

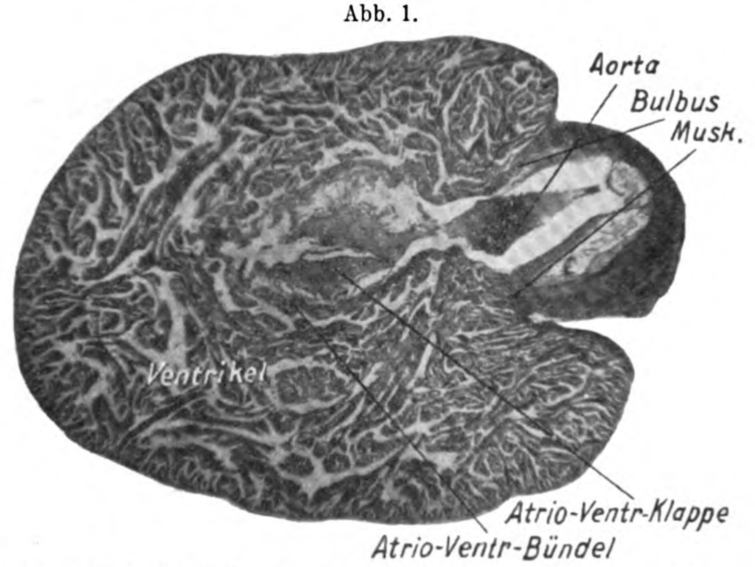
Es wurden ca. 20 Herzen von Rana esculenta und Rana temporaria im Serienschnitte zerlegt, nach den verschiedenen Methoden, hauptsächllch nach van Gieson nnd Heidenhain gefärbt.

Bei den zahlreichen und eingehenden Untersuchungen über Nervensystem und Musculatur [s. b. His (2), Hofmann (3)] erübrigt es sich wohl, hierauf näher einzugehen. Auffällig ist, dass eine genaue Beschreibung des atrioventriculären Bündels bislang fehlt. His (4) hat bereits auf feine Stränge hingewiesen, die beim Frosch das Bündel ersetzen. Verfolgt man auf Querschnittsserien die Vorhofsmusculatur von oben her, so sieht man in jener Höhe, wo ebenso wie bei der Eidechse das musculöse Vorhofsseptum nach unten in die Ventrikelklappe ausläuft, wie schmale ringförmige Muskelbündel die Verbindung mit der Ventrikelmusculatur aufnehmen. Diese Verbindungsfasern sind eine Strecke lang bindegewebig getrennt. Es ist also ebenso wie bei der Eidechse eine ringförmige Einstülpung der Vorhofsmusculatur vorhanden, die sich nur in Bezug auf ihre Form von dem Trichter der Eidechse oder Schildkröte insofern unterscheidet, als sowohl vorne wie hinten sich bald ein Bindegewebsstreifen einschiebt. Dadurch resultiren also 2 musculöse Halbrinnen. Das vordere Ende dieser beiden Muskelbündel zeigt auf den Querschnittserien weiter unten, dort, wo die Aorta sich in den Ventrikel einsenkt, feine Verbindungsfasern mit der musculösen Aortenwand. Hier wird das elliptische Ventrikelaortenlumen vorne durch Bulbusmusculatur, seitlich durch die musculösen Halbrinnen begrenzt (s. Abb. 1). Die Bulbusmusculatur lässt sich nach oben bis zur Höhe des Venensinus verfolgen und tritt auf diesem Wege noch mehrfach mit der Ventrikelmusculatur in directe Verbindung. Dass zugleich mit den reichlichen



Nerven- und Ganglienzellen, die im Vorhofsseptum verlaufen, der atrioventriculäre Trichter mit nervösen Elementen versorgt wird, ist besonders von

Abb. 1.



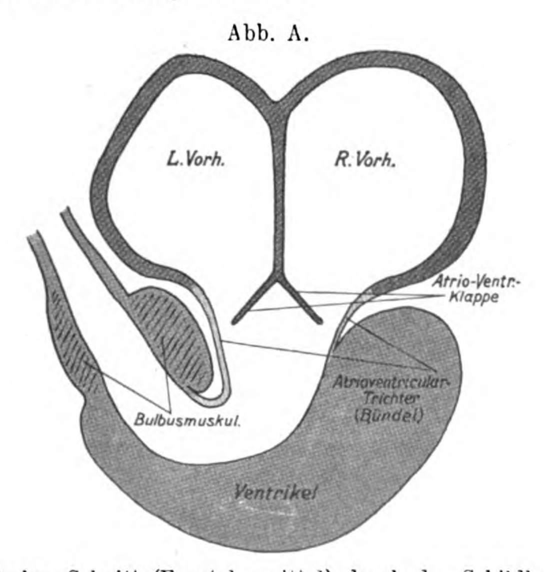
Frosch: Qnerschnitt durch den Ventrikel. Man sieht die Fasern der atrioventriculären Verbindungsmusculatur, räumlich und durch Bindegewebe von der Ventrikelmusculatur getrennt. (Mikrophotogramm.)

His (4) betont worden. His hat aus diesem Grunde das Froschherz für ungeeignet erklärt zum experimentellen Nachweis von Reizleitungsstörungen.

II. Schildkröte.

Die Beschreibung basirt auf Querschnittsserien, die von 4 Herzen der griechischen und 5 der Sumpfschildkröte gemacht wurden und vorwiegend wiederum nach Heidenhain und van Gieson gefärbt waren.

Abb. A.



Schematischer Schnitt (Frontal sagittal) durch das Schildkrötenherz.

Eine dieser Serien wurde benutzt zu einem Wachsmodell, das ich nach dem Born'schen Plattenverfahren in 30facher Vergrösserung an-

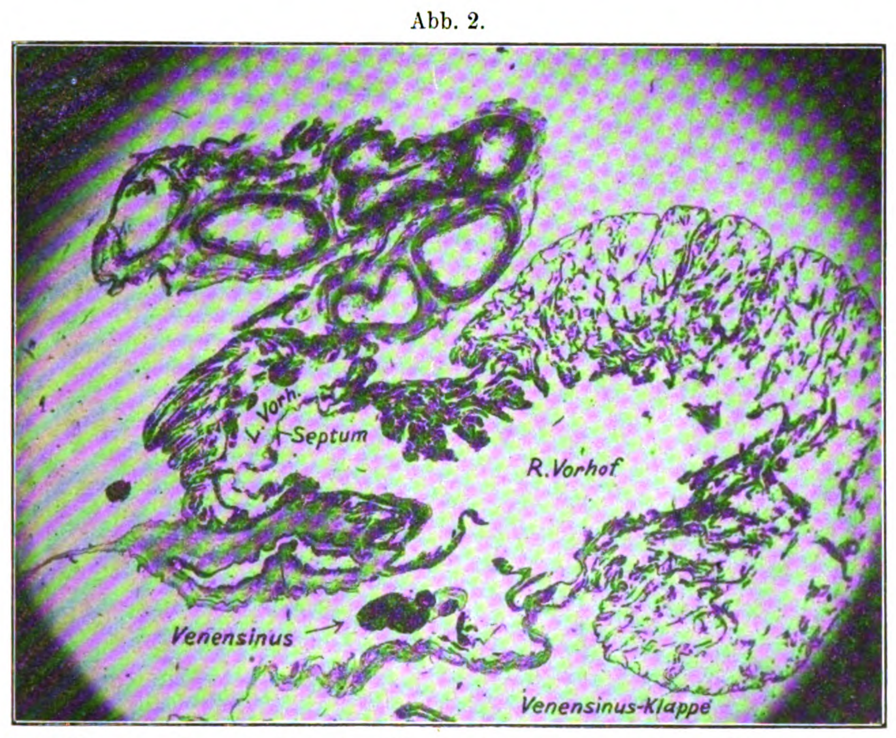


gefertigt habe. Da über das Schildkrötenherz ausser den Arbeiten von Dogiel (5), Kasem-Beck (6), Gaskell (7), Keith und Mackenzie (8) wenig bekannt ist, insbesondere eine Beschreibung des Bündels fehlt, und die Topographie des Nervensystems einiger Berichtigungen bedarf, muss ich hier etwas weiter ausholen.

1. Venensinus.

Der hinteren medialen Hälfte des rechten Vorhofs legt sich der Venensinus breit an; er verbindet sich mit dem Vorhof durch folgendes Klappensystem: Dem Vorhofsseptum angelagert liegt die eine, die vordere Klappe. Während diese ziemlich lang ist, ist die ihr gegenüberliegende

Abb. 2.



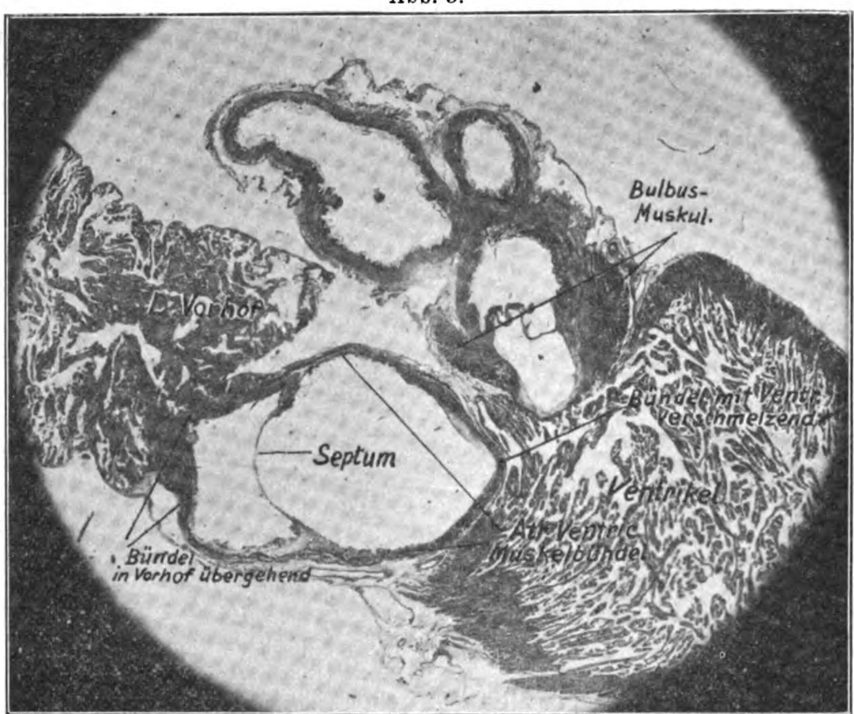
Schildkröte: Querschnitt in der Höhe des Venensinus durch das Klappensystem. (Mikrophotogramm.)

hintere Klappe kurz und als eine einfache hakenförmige Einstülpung der äusseren Venenwand anzusehen (Abb. 2). Die Lungenvene mündet in directer Verlaufsrichtung von oben nach unten im rechten Vorhof, unmittelbar neben dem Vorhofsseptum.

2. Vorhöfe und atrioventriculäres Muskelbündel (s. Abb. A u. 5).

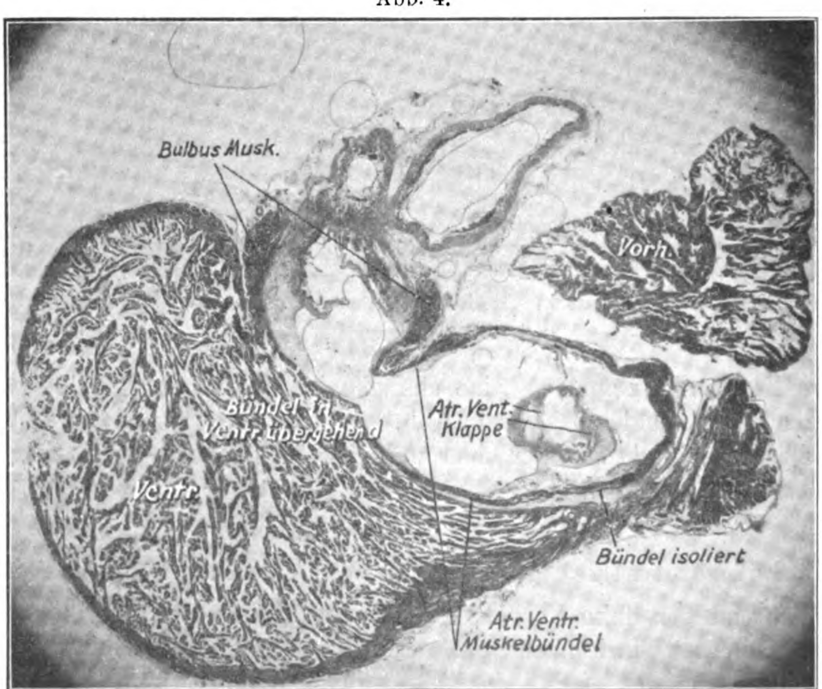
Während der linke Vorhof sich in seiner unteren Hälfte neben den grossen Gefässen stark nach vorn vorbuchtet, unten breit, oben schmal ist, wölbt sich der rechte in seiner oberen Hälfte nach hinten vor. Dieser ist oben breit und läuft nach unten spitz zu. Beide Vorhöfe werden getrennt durch das schräg von rechts oben nach links unten gestellte Vorhofsseptum. Das Septum geht unmittelbar in den Klappen-

Abb. 3.



Schildkröte: Querschnitt durch das Bündel. Der specifische Muskelring ist etwas schräg getroffen. Man sieht rechts die Verbindung mit der Ventrikelmusculatur, links die mit dem Vorhof. (Mikrophotogramm.)

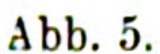
Abb. 4.

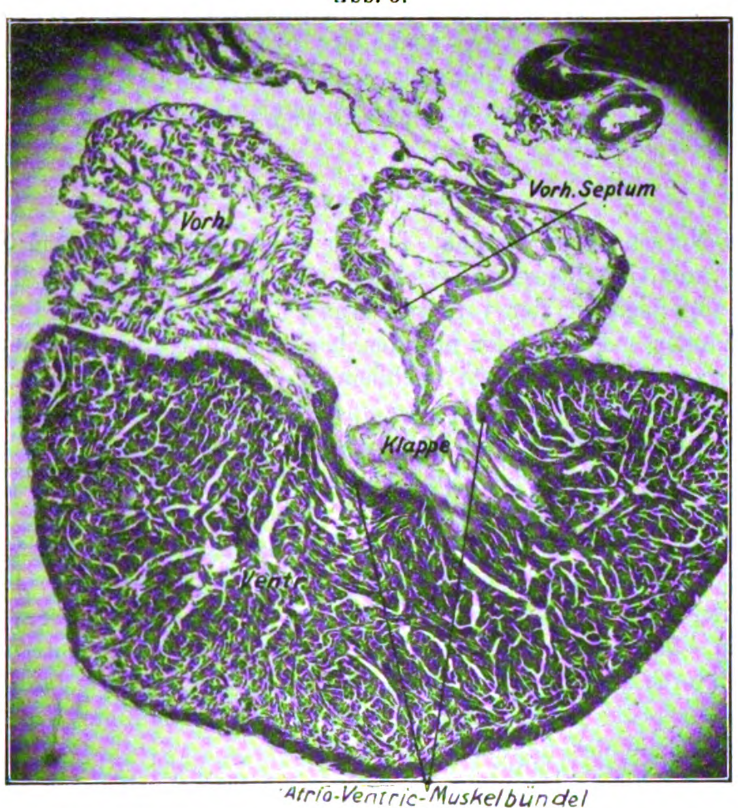


Schildkröte: Querschnitt durch das Bündel und die Bulbusmusculatur. Man sieht das Bündel in die Bulbusmusculatur, am andern Ende in die Ventrikelmusculatur übergehen, in der Mitte ist es isolirt durch Bindegewebe. (Mikrophotogramm.)



mechanismus des Ventrikels über, indem es, wie bei der Eidechse, sich gabelt und in zwei Klappen ausläuft. Ungefähr in der Höhe, wo der Uebergang vom Vorhofsseptum in die Ventrikelklappe sich vollzieht, bildet die Vorhofsmusculatur einen geschlossenen Ring (Abb. 3 und 5). Von den vorne liegenden grossen Gefässen und vom Ventrikel ist dieser Vorhofsring durch eine schmale Bindegewebslage getrennt. Verfolgt man diesen Ring nach unten, so sieht man hinten und seitlich reichliche Verbindungsfasern mit der anliegenden Ventrikelmasse, so dass schliesslich nur noch vorn, d. h. unmittelbar hinter den grossen Gefässen, eine


Abb. 5.



Schildkröte: Frontalschnitt. Das Bündel ist ziemlich breit getroffen. (Mikrophotogramm.)

schmale Zone von isolirtem Vorhofsgewebe zurückbleibt. Es läuft also die ringförmige Vorhofseinstülpung in einen nach vorn zugespitzten Trichter aus. Die vordere Spitze verbindet sich dann unmittelbar mit der Bulbusmusculatur (s. Abb. A u. 4).

3. Ventrikel.

Der Ventrikel ist, wie schon makroskopisch erkennbar, auffällig kurz und breit. Er hat kein Septum, bildet aber dort, wo die grossen Gefässe von ihm ausgehen, durch Muskelwülste einen tiefen Recessus. Zwei schmale Muskelbündel, die links vorn und rechts hinten sich von der Ventrikelmusculatur abzweigen, begleiten die grossen Gefässe eine

kurze Strecke lang. Diese Muskelfasern sind wohl als Bulbusmusculatur anzusprechen. Sie vereinigen sich mit dem Bündel wie oben beschrieben.

Mikroskopisch zeigt der Ventrikel eine fibrillenreiche quergestreifte Musculatur. Die atrioventriculären Verbindungsbündel sind auf Quer- und Längsschnitten in van Gieson- und Heidenhainpräparaten durch die hellere Protoplasmafärbung deutlich erkennbar. Bei stärkerer Vergrösserung sind die Unterschiede allerdings gering. Die Fasern scheinen etwas lockerer angeordnet zu sein, enthalten ein reichlicheres Protoplasma und werden von einem ausgedehnten Capillarsystem versorgt.

Die Wandung des Venensinus besteht histologisch aus quergestreifter Musculatur. Eine innige Verbindung dieser Fasern mit der Vorhofsmusculatur findet am freien Rande der Sinusklappen statt. Besonders betheiligt sich an diesem Uebergang die obere Hälfte der vorderen Klappe. Durch eine specifische histologische Structur oder Färbbarkeit ist diese Gegend nicht markirt.

4. Nervensystem.

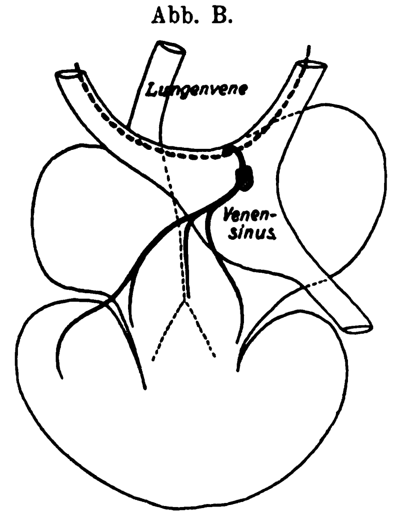
Das Nervensystem besteht in der Hauptsache aus zwei weitverzweigten mit Ganglienzellen reichlich vermischten Strängen. Der eine Hauptstrang liegt an der vorderen Wand des Venensinus und wird aus zwei Stämmen gebildet, die mit den beiden Hauptvenen von oben nach unten verlaufen, und die sich, nachdem ein einziges Venenlumen gebildet ist, dort etabliren, wo das Vorhofsseptum ansetzt. Wo sich die erwähnten Venenstämme vereinigen, wird ein starker Nerv zur hinteren Wand des Venensinus abgegeben, der mit zahlreichen Ganglien durchsetzt an der hinteren Wand des Vorhofsseptum nach unten verläuft, nachdem er oben einen feinen Nebenast zur hinteren Venensinusklappe abgegeben hat. Dieser Nerv hat zwei grössere Gruppen von Ganglienzellen. Die erste Gruppe liegt am Venensinus dort, wo der Venensinus mit dem rechten Vorhof in Verbindung tritt. Die zweite Gruppe von Ganglienzellen liegt an der hinteren Seite des Vorhofs, dort, wo sich aus der vorderen Klappe das Vorhofsseptum gebildet hat, also im ganzen Verlauf des Vorhofs und in der Richtlinie des Septums.

Während dieser Hauptstamm Venensinus und Vorhof versorgt, also mehr an der oberen Hälfte des Herzens sich verzweigt, tritt der zweite Hauptnerv mit dem Ventrikel und Aortenbulbus in Beziehung auf folgende Weise: Die Aorta der Schildkröte theilt sich, ebenso wie die der Eidechse, kurz nach ihrem Austritt aus dem Ventrikel, d. h. ungefähr in der Mitte des Vorhofs, in vier kleinere Gefässe. Diese Gefässe begleiten mehrere von oben kommende Nervenstämme, die sich vor der Vereinigung der Lumina zu einem Hauptstamm verbinden. Das am meisten links liegende Gefäss wird nun von einem ziemlich starken Nerven versorgt, der dort, wo die Aorta sich der Ventrikelmusculatur unmittelbar anlegt, sich in zwei Aeste theilt. Der eine lateral gelegene begleitet das linke Bulbusmuskelbündel; der zweite medial gelegene versorgt mit einem Nebenast die mediale Bulbusmusculatur, der Hauptstamm aber verzweigt sich zwischen Ventrikel und Vorhof in Bindegewebe eingebettet zur hinteren Wand des Vorhofs zustrebend, dort, wo Vorhofsseptum in die Ventrikel-

klappe ausläuft. In der Höhe des Bündels findet eine Vereinigung der vom Venensinus kommenden Nerven und Ganglien mit diesen von der Aorta kommenden statt. In dieser Höhe liegt die dritte Hauptgruppe von Ganglien breit der Hinterwand des Bündels bezw. der Uebergangsstelle vom Bündel zum Ventrikel an. Während hier hinten eine überaus reichliche Versorgung mit Nerven stattfindet, zeigt die vordere Wand des Vorhofes keinerlei nervöse Elemente, mit Ausnahme derjenigen Stelle, wo die Spitze des Bündels in die Bulbusmusculatur umbiegt.

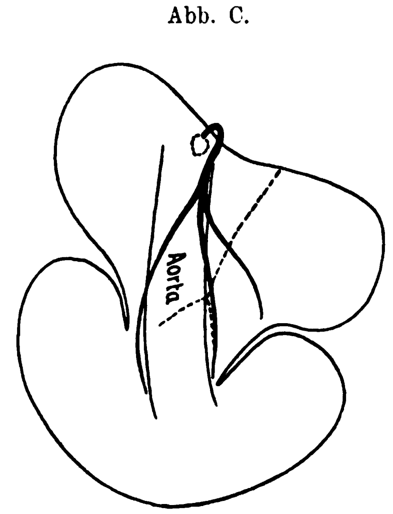
Nach den experimentellen Untersuchungen Gaskell's (7 u. 8) war eine spezifische musculöse Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel zu erwarten. Die Reconstruction des Schildkrötenherzens nach dem Born-schen Plattenverfahren zeigte, dass das Bündel nicht, wie bei der Eidechse, aus zwei musculösen Halbringen sich zusammensetzt, sondern einen geschlossenen Trichter bildet. Von diesem Trichter geht die Ver-

Abb. B.



Nervenlauf an der Rückseite des Herzens.

Abb. C.



Nervenlauf an der Vorderseite des Herzens.

bindungsmusculatur hauptsächlich seitlich und hinten aus, während die vordere Wand spitz zulaufend mit der Bulbusmusculatur verschmilzt. Die Bulbusmusculatur ist im Gegensatz zum Vogelherzen gering ausgebildet; sie geht nicht wie bei dem Herzen der Eidechse vollständig vom Bündel aus, sondern wird zum Theil vom Bündel, zum Theil von der Ventrikelmusculatur hergestellt. Das Bündel entspricht also dem von Gaskell beschriebenen Atrioventricularring der Schildkröte. Es handelt sich aber nicht um einen schmalen Ring (eine genaue topographische Beschreibung fehlt bei Gaskell), sondern um ein nach vorn spitz auslaufendes Rohr. Eine Trennung von Bündel und Nerv ist nach dem Modell und den übrigen Serienschnitten kaum möglich. Nach dieser Reconstruction muss man sich die von Gaskell festgestellte Thatsache, dass man die Theile des Rings, die reichlich Ganglienzellen enthalten, ohne Rhythmusstörungen entfernen kann, dass man bei der Verletzung der übrigen, spärliche Ganglienzellen fassenden Theile Rhythmusstörungen bekommt, folgendermaassen deuten: In ersterem Falle durchtrennte

Gaskell die hintere Hälfte des Trichters, d. h. denjenigen Theil, der fast ausschliesslich die Rolle der Ueberleitung übernimmt. Dass an diesen Theil reichlich Ganglienzellen herantreten, wurde oben (S. 56) erwähnt. Im zweiten Falle zerstörte Gaskell den nur spärliche Ganglienzellen enthaltenden vorderen Theil, der im wesentlichen der musculösen Verbindung von Trichter und Bulbusmusculatur dient. Die Gaskell-schen Versuche habe ich deshalb nicht wiederholt, weil sich wegen der räumlichen Trennung von Nerven und Musculatur das Herz der Eidechse für derartige experimentelle Reizleitungsstörungen besser eignet. An diesem haben aber Lange und der Verf. (1) bereits nachgewiesen, dass Verletzungen des Bündels stets Ueberleitungsstörungen zur Folge haben, während ausgedehnte Durchtrennungen des Nervensystems den Rhythmus unbeeinflusst liessen. Wenn, wie nach unseren Versuchen thatsächlich feststeht, eine Durchschneidung der Hauptnerven den Rhythmus in keiner Weise stört, so ist es sehr schwer, einen Grund dafür anzugeben, dass trotz dieser Durchschneidung die kleinen in der Nähe des Bündels, vielleicht auch im Bündel [Bethe (2)] liegenden Nervenfasern und Ganglienzellen im Stande sein sollen, die regelmässige Herzthätigkeit aufrecht zu erhalten. Die Thatsache, dass eine mehr oder weniger ausgedehnte Verletzung der Uebergangsmusculatur mit Rhythmusstörungen beantwortet wird, ohne dass die an der Hinterseite liegenden grösseren Nerven berührt werden, müsste dann durch eine weitere Annahme erst erklärt werden. Die Trichtermusculatur des Schildkrötenherzens soll nach Gaskell mehr einen embryonalen Bau aufweisen. In meinen nach van Gieson und Heidenhain gefärbten Präparaten sind die specifischen Muskelbündel leicht durch das reichlichere heller gefärbte Protoplasma zu erkennen. Die Unterschiede sind vollkommen identisch mit denen, die man beim Herzen der Eidechse sieht.

Keith und Mackenzie's ausgedehnte Untersuchungen über die Anatomie des Herzens — sie untersuchten Aal, Frosch, Schildkröte, Eidechse, Taube, Sperling und viele Säuger — gipfeln darin, „that all those areas of specialised or primitive musculature are really areas, where the musculature of the heart comes into an extremity intimate contact with the nervous system, that nodes are really neuro-muscular contacts". Die Verff. betonen, dass es sich überall um ein Mittelding zwischen Muskel und Nerv um „intermediate between nerve and muscle fibre" bei dem „nodal tissue" handelt. Histologisch lässt sich nach meinen Präparaten diese Auffassung nicht festhalten. Nerven und Musculatur kann man überall, besonders bei der Schildkröte, von den quergestreiften Bündelfasern gut unterscheiden. Wenn die Verff. angeben, dass sie die specifische Sinus-Vorhofsverbindung (den Keith-Flack'schen Knoten) beim Frosch besonders ausgeprägt in der Umgebung der Lungenvene sahen, so scheint es mir, als ob Keith und Mackenzie die hier sehr reichlich liegenden Ganglienzellen mit dem Knotengewebe identificiren. In meinen Präparaten ist ein besonderer „Knoten" hier nicht zu sehen, die Verbindung zwischen Venensinus und Vorhofsmusculatur wird am freien Ende der Klappen hergestellt sowohl beim Frosch wie bei der Schildkröte und Eidechse. Ein ausgedehntes System querge-



streifter Muskelfasern vermittelt hier den Zusammenhang und zwar nicht nur mit dem rechten, sondern auch mit dem linken Vorhof, weil die mediale Sinusklappe sich unmittelbar dem Vorhofsseptum anlagert.

III. Das Vogelherz.

Unsere Kenntnisse über die Musculatur im Vogelherzen beschränken sich auf folgende Thatsachen: Obermeier, Hofmann und Tawara (10) haben die Anwesenheit Purkinje'scher Fäden im Taubenherzen festgestellt. Tawara (10) vertritt den Standpunkt, dass die Purkinje'schen Fäden als Endausbreitungen des Atrioventricularbündels anzusehen sind, und dass deshalb das Taubenherz sicher ein Atrioventricularbündel besitzen müsse. Spärliche Muskelverbindungen gewöhnlicher Art zwischen dem rechten Vorhof und rechten Ventrikel gesehen zu haben, giebt weiter Mackenzie (11) zu; er betont aber, dass weder in der Gegend der Cava superior noch in der gewöhnlichen Lage des His'schen Bündels bei der Taube Muskelfasern von besonderem Typus existiren. Auch er fand Fasern vom Typus der Purkinje'schen aber regellos zerstreut und nur in den „den Blutgefässen anhaftenden Nerven". Ausserdem fielen ihm an den Ansatzstellen der Aorta und Pulmonalis kleine rundliche Körperchen auf von reticulärem Aussehen, die er als „sensorische Körperchen" ansprach. Er baute daraufhin eine eigene Theorie auf über ein specifisches Muskelsystem im Herzen. Dieses soll nach ihm nicht der Reizleitung dienen, sondern als ein Gewebe von neuromusculärem Charakter anzusehen sein, ähnlich wie die Sherington'schen Muskelspindeln im quergestreiften Muskel. Da nun bei den Vögeln Muskelspindeln dieser Art nicht zu finden sind, sprach er die sensorischen Körperchen gewissermaassen als Ersatztheile an. Aschoff (12) endlich skizzirte auf dem letzten Pathologencongress die bekannten Thatsachen folgendermaassen: „Bei den Vögeln sind die Verbindungen auf wenige Stränge an der lateralen und medialen Seite des rechten Atriums beschränkt. Sie zeigen merkwürdigerweise keine specifische Structur."

Nach diesen Angaben schien eine Untersuchung des Vogelherzens erwünscht. Ich zerlegte ca. 50 Herzen von Hühnern oder Hühnerembryonen verschiedenen Alters und mehrere Herzen ausgewachsener Tauben in Serienschnitte. Die Präparate wurden fixirt in Formalin, Alkohol, concentrirter wässriger Sublimatlösung, Zenker'scher Lösung, eingebettet in Paraffin oder Celloidin, geschnitten in Serien von 10—20 μ. Ich färbte hauptsächlich mit van Gieson, Hämatoxylin, Eosin, Heidenhain oder nach der Best'schen Glykogenmethode. Eine lückenlose Serie von 10 μ eines 4 Tage alten Hühnchens benutzte ich dazu, nach dem Born-schen Plattenverfahren ein Wachsmodell zu reconstruiren.

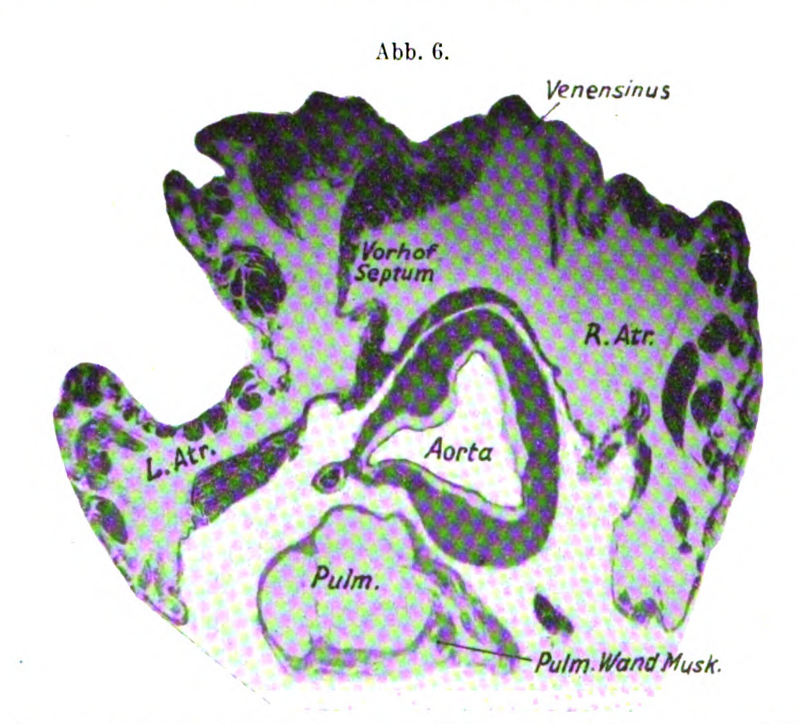
I. Hühnerherz.

1. Venensinus.

Das Hühnerherz hat bekanntlich einen ziemlich geräumigen Venensinus. In diesem Sinus münden drei Venen, deren Wandung mit der Sinuswand jedesmal so verschmilzt, dass eine in den Sinus hineinragende

Falte entsteht. Auf der einen Seite ist diese Falte stets stärker ausgebildet als auf der anderen. Der Venensinus legt sich breit und fast in der ganzen Länge des rechten Vorhofs diesem an und steht mit ihm durch eine längsovale Oeffnung in Verbindung. Diese Oeffnung wird begrenzt lateral und unten durch eine zipfelförmige lange Klappe, die sich in der Mitte des Lumens verjüngt und oben in eine wulstförmige rundliche Wandverdickung übergeht, während umgekehrt medial oben eine lange schmale Klappe und unten eine wulstförmige Wandverdickung liegt. Der Wulst legt sich unmittelbar dem Vorhofsseptum an; die Klappe entfernt sich nach oben hin vom Septum beträchtlich.

Abb. 6.



Vogel: Querschnitt durch den oberen Vorhof in der Höhe des Venensinus. Die Pulmonaliswandmusculatur ist noch eben getroffen. (Mikrophotogramm.)

Mikroskopisch sieht man in der ganzen Sinuswand nach unten bis zur Lebervene quergestreifte Musculatur. Eine breite Lage von Bindegewebe schliesst diese nach aussen ab. Die Klappen bezw. Wülste zeigen in Heidenhain-Schnitten neben mehreren Lagen quergestreifter Muskelfasern subendocardial ein oder zwei Reihen grosser, blasser protoplasmareicher Zellen (ohne Querstreifung), die mit den Purkinje'schen Zellen eine gewisse Aehnlichkeit haben. An der oberen Kuppe des Sinus liegt lateral durch Bindegewebe von der Wand getrennt ein ganz kleiner Nerv, der sich nach unten hin bald verliert. Sonst ist die Wand nerven- und ganglienzellenfrei.

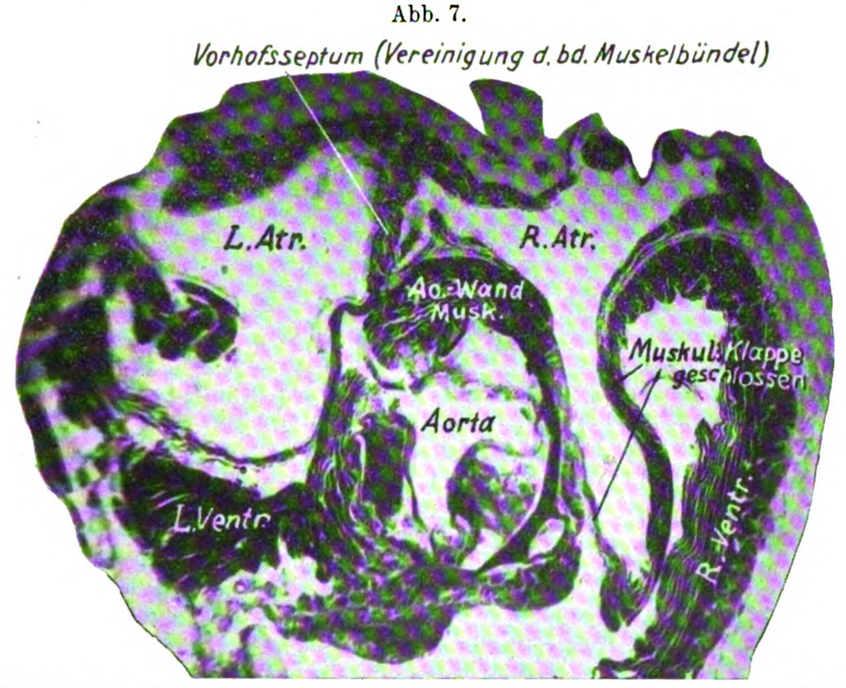
Die Lungenvene geht ohne besonderes Klappensystem in den linken Vorhof über. Die Mündung liegt an der seitlichen Wand, von oben her mit einem feinen Nervenstrang versorgt.



2. Vorhöfe und His'sches Bündel.

Die Vorhöfe werden bekanntlich durch ein unten breites, oben schmales Septum in einen rechten und linken getheilt. Der linke Vorhof buchtet sich weiter nach vorn vor als der rechte und läuft von einer breiten unteren Basis nach oben spitz aus, während der rechte oben breit und unten spitz ist. Dementsprechend verläuft das Septum von links oben nach rechts unten. Die obere vordere Begrenzung bilden die grossen Gefässe; nach unten hin lehnt sich zuerst rechts der rechte Ventrikel, später links der linke den Vorhöfen an. Eine breite bindegewebige Lage trennt scharf die Musculatur dort, wo sie sich unmittel-

Abb. 7.



Vogel: Querschnitt durch den unteren Theil des Vorhofs. Die musculäre Klappe rechts schliesst sich, die bindegewebige links hat sich musculös umgewandelt. (Mikrophotogramm.)

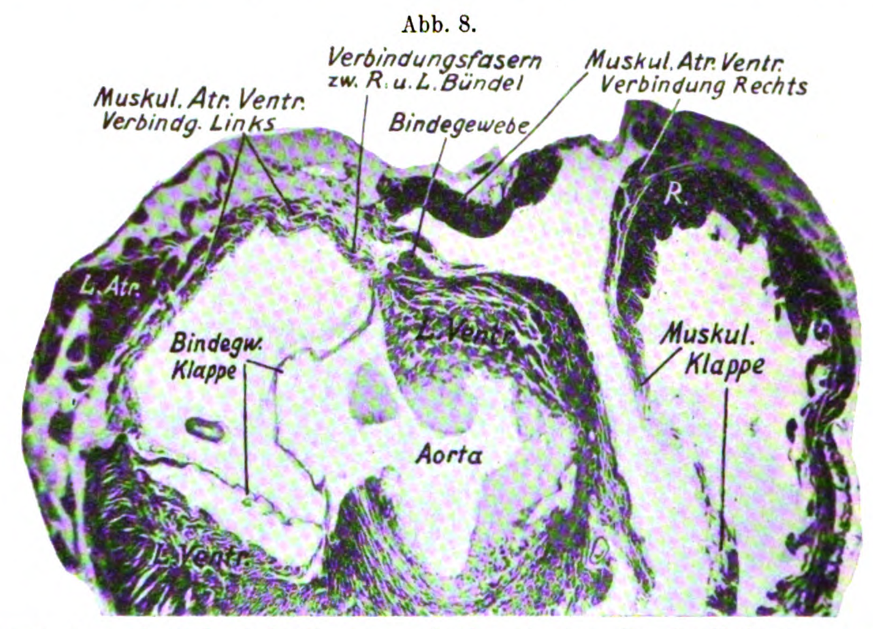
bar berühren. Nur an der Hinterfläche des Herzens geht die Vorhofsmusculatur in die Ventrikelmusculatur über und zwar in folgender Weise:

Der rechte Ventrikel wird vom rechten Vorhof durch eine fast rein musculöse Klappe getrennt, d. h. es schiebt sich zwischen Vorhof und Ventrikel eine schmale dreieckige musculöse Rinne ein. Die Basis dieses spitzwinkeligen Dreieckes liegt an der Hinterwand des Herzens, und hier tritt die Musculatur des rechten Vorhofs mit der des Ventrikels in innige Berührung dadurch, dass sie an der Basis und der hinteren Hälfte der beiden Schenkel zapfenförmig in die Tiefe reicht. Es entsteht so eine aus Vorhofsmusculatur bestehende Halbrinne, deren seitliche Schenkel die Ventrikelmusculatur einfasst (Abb. 10 und 7).

Während rechts eine musculöse Klappe Vorhof und Ventrikel trennt, ist links eine häutige, bindegewebige vorhanden. Diese setzt

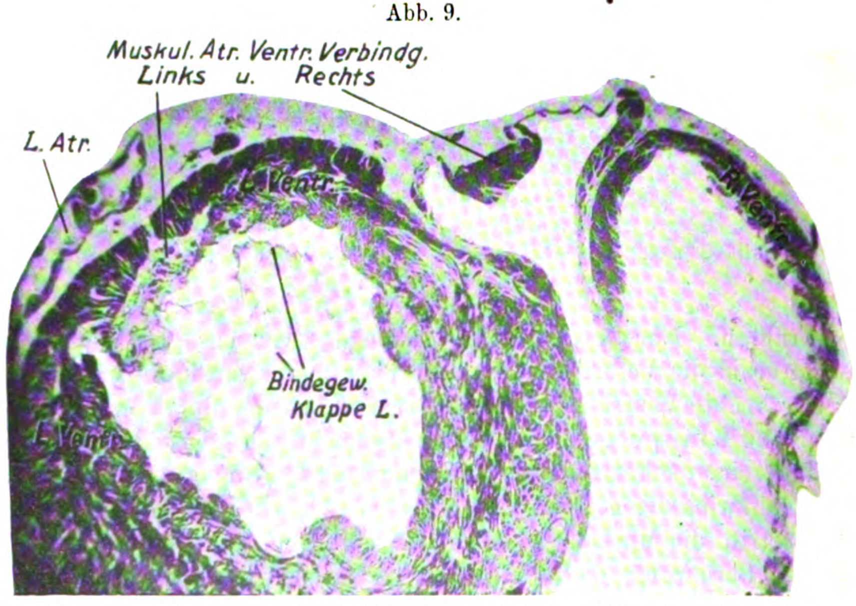
sich im wesentlichen aus zwei Schenkeln zusammen, die hinten medial und lateral ansetzen und vorne in der Ventrikelmusculatur gemeinsam verschmelzen (Abb. 8). Das mediale Segel geht nach oben hin all-

Abb. 8.



Vogel: Querschnitt durch die Vereinigung beider Schenkel. Das den Verbindungsfasern vorgelagerte Bindegewebe wird — auf diesem Schnitt nicht sichtbar — durch eine Reihe von Muskelfasern durchbrochen. (Mikrophotogramm.)

Abb. 9.

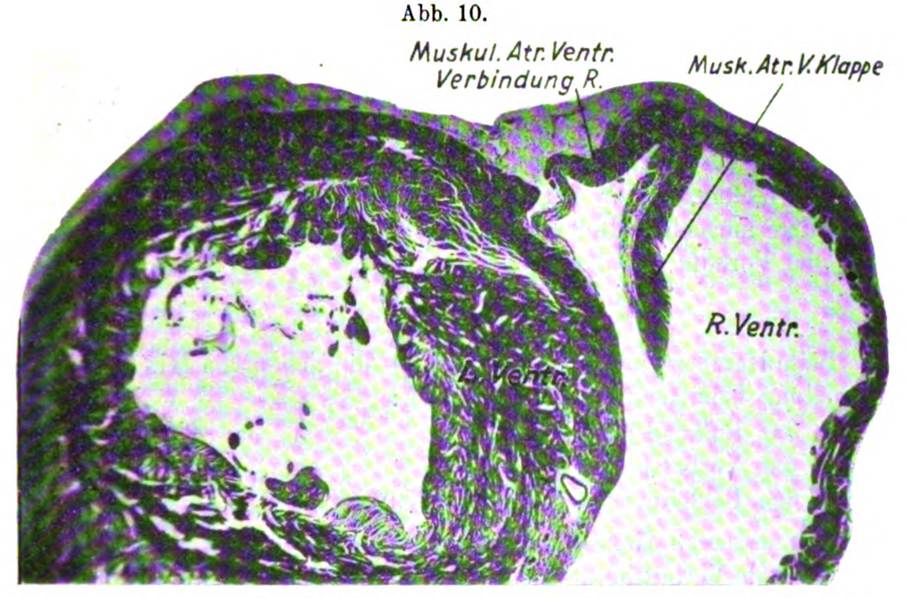


Vogel: Querschnitt. Beide Schenkel getroffen. (Mikrophotogramm.)

mählich in die linke Aortenwand über; nach unten bilden beide Segel eine Tasche (Abb. 9). Hier wird nun die Tasche hinten von einer Muskellage begrenzt, die in die Vorhofsmusculatur nach oben übergeht.

Es sind also die Atrioventricularklappen beiderseits, hinten von Muskelbündeln begrenzt, die sich oben im Vorhofsseptum vereinigen, die also dem Ventrikelseptum dachreiterförmig aufliegen. Der rechte Schenkel ist halbrinnenförmig und reicht ziemlich tief in die Ventrikelmusculatur hinab, der linke ist zapfenförmig und verliert sich bald. Ueberall scheint ein directer Zusammenhang mit der Ventrikelmusculatur zu bestehen; nur der mediale Theil der rechten Halbrinne ist bindegewebig getrennt vom Ventrikel und zwar durch eine Bindegewebslage, die vom medialen Schenkel der linken Atrioventricularklappe ausstrahlt und die nach oben hin als Grenze zwischen Vorhofsseptum und Aortenwand sich verfolgen lässt (Abb. 8). Dieser bindegewebige Streifen ist nur hier und da von schmalen musculösen Verbindungsfasern durchbrochen.

Abb. 10.



Vogel: Querschnitt. Rechts halbrinnenförmiger Schenkel des Bündels getroffen. (Mikrophotogramm.)

Dort, wo die beiden Schenkel sich vereinigen, dem Ventrikelseptum aufliegen, geht ein an den Seiten bindegewebig begrenzter Muskelstrang nach vorn, um hier mit der Musculatur des Septums zu verschmelzen. Es macht dieser Strang den Eindruck eines Sporns, der an der Verbindung beider Schenkel ansetzt.

Die Structur dieser Muskelbündel ist mikroskopisch von der umgebenden Ventrikelmusculatur nicht verschieden. Es gelingt zwar leicht die Bündel dadurch zu erkennen, dass sie in van Gieson- und Heidenhain-Präparaten sich deutlich heller färben, lockerer angeordnet sind, aber die Unterschiede sind gering. Auch die Glykogenmethode von Best lässt sich hier nicht verwerthen, da weder auf dem Bündel noch in der Ventrikelmusculatur Glykogen vorhanden zu sein scheint. Einen gewissen Anhaltspunkt dagegen hat man durch das dem Bündel anliegende ausgedehnte System von Nerven- und Ganglienzellen (s. u.).



3. Ventrikel.

Am Hühnerherzen ist bekanntlich der linke Ventrikel fast kreisrund; der halbmondförmige rechte umfasst mehr als die Hälfte des linken.

Die Musculatur ist quergestreift schon bei 5—6 Tage alten Embryonen. Es lassen sich hier bereits die 3 Muskelschichten Krehl's deutlich unterscheiden. Bis zum 14. Tage ist die Musculatur des Septums auffällig locker angeordnet. Ueberall dort, wo die beiden Muskelbündel sich mit der Ventrikelmusculatur verbinden, legen sich subendocardial protoplasmareiche Zellen mit Doppelkernen und fibrillärer Structur in der Peripherie an. Diese zumeist in einer Reihe angeordneten Zellen möchte ich als typische Purkinjes ansprechen. Hie und da sieht man eine Zellreihe bogenförmig sich umbiegend in der Ventrikelmusculatur verschwinden, hie und da begleitet eine Zellreihe ein grosses Gefäss auf eine kurze Strecke. Die Purkinjes breiten sich subendocardial über beide Ventrikel aus und lassen sich nach unten bis etwa über die Mitte des Ventrikels hinaus verfolgen. Dass oberhalb der musculären Verbindung Purkinjes fehlen, lässt sich aus Serienschnitten mit Sicherheit sagen. Die beiden grossen Gefässe werden nach oben hin eine Strecke weit von der Ventrikelmusculatur begleitet. Der Aortenbulbusstrang verliert sich bald, der musculöse Bulbusantheil der Art. pulm. lässt sich bis zur Mitte der Vorhöfe verfolgen.

4. Nervensystem.

Beim Herznervensystem kann man — die schon von His (2) gegebene Eintheilung benutzend — unterscheiden:

1. das Bulbusgeflecht,
2. das Vorhofsgeflecht,
3. den Begleitnerv der oberen Hohlvene.

Von diesen 3 Geflechten stammt das erste in der Hauptsache vom Vagus durch Vermittlung von 2 starken Nerven, die mit sympathischen Elementen vermischt sind. Das zweite stammt (nach His) sowohl vom Vagus wie von Zweigen des rechten Bulbusnerven und von Aesten, die vom Plexus bronchialis stammen. Den Ursprung des unter 3 aufgeführten Nerven verlegt His in das erste Brustganglion des Grenzstranges. Am ausgedehntesten ist beim erwachsenen Huhn das Vorhofsgeflecht entwickelt. Der Hauptstrang dieses Geflechts hat folgenden Verlauf: Er liegt oben neben der medialen Venensinusklappe, tritt mit dieser an das Vorhofsseptum und nimmt unten, indem er ein wenig nach rechts ausweicht, die Mitte des rechten Atrioventricularschenkels ein. Dieser Strang schickt nach links mehrere feine Aeste zum unteren Theil des Vorhofsseptums und zum medialen oberen Theil des rechten Atrioventricularschenkels. Die zahlreichen in diesen Strang eingestreuten Ganglienzellen kann man in zwei Gruppen theilen, die obere liegt in der Mitte des Vorhofseptums, die untere dort, wo Vorhofs- und Ventrikelseptum sich berühren.

Ein zweiter nicht so stark entwickelter Nerv hat folgenden Verlauf: Er liegt oben hinter dem Vorhofsseptum, tritt hinten nach links an die Hinterwand des linken Vorhofs, um sich dort zu verlieren, wo der linke



Schenkel des Bündels in die Ventrikelmusculatur eindringt. Dieser Nerv nähert sich, da er eine leicht convexe Krümmung hat, ungefähr in der Mitte des Vorhofsseptums dem rechten Hauptstrang und steht mit ihm durch mehrere feine Aeste in Verbindung. Auch in diesem Nerv sind zahlreiche Ganglienzellen eingestreut, die untersten an der Spitze des Ventrikelseptums. Von diesem zweiten Nerv trennen sich oben mehrere feine, von vereinzelten Ganglienzellen begleitete Stränge, die der Kuppe und der linken Wand des linken Vorhofs zustreben. Von besonderer Wichtigkeit dürfte sein, dass von dem Hauptstrang ausgehend ein Nebenast an das Bündel herantritt. Auch das Bulbusgeflecht ist beim erwachsenen Huhn stark entwickelt und von reichlichen Ganglienzellen durchsetzt. Es versorgt, den Gefässen, Aorta und Pulmonalis folgend:

1. die vordere Wand des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels,
2. die seitlichen Theile und Kuppe des linken Ventrikels mit feinen Strängen, die von Ganglienzellen durchsetzt sind.

Im Allgemeinen ist das Nervensystem im Gegensatz zur Schildkröte und Eidechse sehr ausgedehnt, die Nerven selbst sind, wie schon His betonte, ziemlich dick und von aussergewöhnlich reichlichen gleich grossen Ganglienzellen durchsetzt.

II. Taubenherz.

Der anatomische Aufbau und die mikroskopische Structur stimmen im Wesentlichen mit dem des Hühnerherzens überein. Auch bei der Taube ist eine musculäre Atrioventricularverbindung vorhanden in derselben Ausdehnung wie beim Huhn. Sie unterscheidet sich nur dadurch von der des Huhns, dass die Verbindung mit der umgebenden Ventrikelmusculatur nicht überall so innig ist. Auch bei der Taube legen sich den Verbindungsfasern Purkinje'sche Zellen an. Sie scheinen reichlicher vorhanden zu sein als beim Huhn. Von den Verbindungsfasern aus breiten sich die Purkinje'schen Fäden subendocardial über beide Ventrikel aus und sind bis in das mittlere Drittel der Ventrikel nachweisbar.

Was das Nervensystem des Taubenherzens angeht, so entspricht auch dieses ungefähr der Anordnung, wie ich sie beim Hühnerherzen beschrieben habe, nur sind bei der Taube anscheinend erheblich reichlichere Ganglienzellen vorhanden und eine grössere Anzahl von feinen Verbindungsästen zwischen den beiden Hauptsträngen an der Hinterseite des Herzens. Im Gegensatz zum Hühnerherzen ist ferner sehr auffällig, dass dem rechten Schenkel des Bündels ein feiner Nerv folgt. Dieser ist im Bindegewebe eingebettet, der medialen Hälfte der Halbrinne angelagert und verliert sich dort, wo die Bündelmusculatur in die Ventrikelmusculatur übergeht

Auch bei der Taube liegen die Hauptnervenstränge der Vorhof- bezw. Ventrikelmusculatur an und sind stets von der Muskelsubstanz durch Fett oder Bindegewebe getrennt. Innerhalb der Muskelsubstanz liegt nur der erwähnte Begleitnerv des rechten Schenkels.

Dass beim Vogel eine musculöse Atrioventricularverbindung besteht, glaube ich sicher bewiesen zu haben. Die Verbindung hat zwei Schenkel,



einen zapfenförmigen linken und einen halbrinnenförmigen rechten, und liegt an der Hinterwand des Herzens. Die Musculatur dieses Systems ist quergestreift, unterscheidet sich wenig von der Umgebung, verliert sich in der Ventrikelmusculatur und endigt in Purkinje'sche Fäden.

Auffällig ist, dass diese Verbindung nicht oder wenigstens nur theilweise von Ventrikelmusculatur eingeschlossen wird, dass sie zum grössten Theil ungeschützt an der Hinterwand des Herzens liegt. Es ist zwar — wohl nicht ohne Zweck — gerade hier eine breite Lage von Fett und Bindegewebe der specifischen Musculatur angelagert, aber im Vergleich mit dem Säugethierherzen zum Beispiel scheint doch das Vogelherz eine besondere Stellung einzunehmen.

Eine ausgesprochene Uebereinstimmung mit dem Säugethierherzen besteht darin, dass das specifische System nach unten hin in Purkinje'sche Fäden endigt, die subendocardial sich in beiden Ventrikeln ausbreiten.

Die Behauptung Tawara's, dass der Nachweis Purkinje'scher Fasern das Bestehen eines specifischen Systems bedeutet, scheint hiernach auch für das Vogelherz zuzutreffen.

Der Aufbau des Muskelsystems am Vogelherzen ist so, dass er functionell die Rolle eines Reizleitungssystems übernehmen könnte. Es bildet also das Vogelherz nicht in der fortlaufenden Reihe eine Ausnahme, wie nach den Untersuchungen von Mackenzie angenommen werden musste. Mit dieser Thatsache wird die Theorie von Mackenzie etwas unsicher. Sensorische Körperchen habe ich in der Art, wie Mackenzie sie beschrieb, nicht gefunden, wohl aber an der Stelle, wo diese Körperchen liegen sollen, ausgedehnte Gruppen von Ganglienzellen.

Abgesehen von diesen Bündeln sind Venensinus, Vorhof und ebenso Ventrikel und Aorta bezw. Pulmonalis musculös verbunden (Abb. 4 und 5). Bei der Sinus-Vorhofsverbindung liegt der Contact ähnlich wie bei der Eidechse am freien Rande der Sinusklappen; die Ventrikel-Bulbus-Verbindung wird durch breite Muskelmassen hergestellt, die die Aorta und Pulmonalis weit nach oben begleiten, bezw. von hinten her umgreifen.

Ob den eigenthümlichen, in der Sinusklappe gelegenen, subendocardialen Zellen eine Bedeutung zukommt, vermag ich vorläufig nicht zu sagen.

Das Nervensystem hat topographisch-anatomisch eine gewisse Aehnlichkeit mit dem des Eidechsenherzens. Die Thatsache, dass die beiden Hauptstränge an der Hinterseite dem System folgen, und dass gerade dort, wo sich die beiden Schenkel vereinigen, reichliche Verbindungsäste abgegeben werden, spricht dafür, dass gewisse Beziehungen zwischen Musculatur und Nervensystem bestehen müssen.

Kurz zusammengefasst, gestaltet sich die atrioventriculäre Muskelverbindung folgendermaassen: die Verbindungsfasern entstehen bei den Amphibien und Reptilien durch Einstülpung der Vorhofsmusculatur in den Ventrikel, sind durch eine bindegewebige Schicht von der Ventrikelsubstanz getrennt, vereinigen sich mit der Ventrikelmusculatur beim Frosch hauptsächlich seitlich, bei der Schildkröte und Eidechse hauptsächlich seitlich und hinten. Bei der Eidechse wird die Verbindung



durch zwei musculöse Halbrinnen hergestellt, von denen die vordere mit der Bulbusmusculatur verschmilzt. Bei der Schildkröte findet sich ein geschlossener Trichter, der vorne spitz zuläuft, um hier umzubiegen und in die Bulbusmusculatur aufzugehen. Beim Frosch verbinden sich die beiden seitlich gelegenen schmalen Bündel vorübergehend mit der Bulbusmusculatur.

Diese specifische Musculatur ist quergestreift und unterscheidet sich von der Vorhofs- und Ventrikelmusculatur einerseits durch die Faserrichtung, andererseits durch die geringe Affinität zu Protoplasmafarbstoffen, endlich bei der Eidechse und Schildkröte auch durch die bei Heidenhainfärbung hervortretende geringe Zahl von Fibrillen.

Im Gegensatze hierzu ist die Muskelverbindung beim Vogel sehr viel complicirter. Sie besteht hier aus zwei an der Hinterwand des Herzens liegenden Muskelsträngen. Von der Vereinigung dieser beiden geht ein dritter Strang nach vorn in die Septummusculatur über. Dieser dritte Strang entspricht nach seiner Lage dem Bündel im Säugethierherzen, ist nur im Gegensatz dazu sehr wenig entwickelt.

Trotz gegentheiliger Behauptung anderer Autoren (Dogiel, Imchanitzki), ist auch bei den niederen Thiere eine specifische musculöse Atrioventricularverbindung vorhanden. Diese allgemein durchgeführte Anlage spricht dafür, dass es sich nicht um ein zufälliges System handelt. Die Thatsache, dass Nerven und specifische Muskelfasern nirgends so gut zu trennen sind, wie Gaskell und Engelmann annehmen, erschwert es sehr, das System experimentell zu begründen. Am nächsten kommt dieser Forderung die Eidechse, und bei dieser haben Lange und der Verfasser nachgewiesen, dass Durchschneidungen des Nervensystems den Rhythmus nicht änderten, während Verletzungen des Bündels stets Ueberleitungsstörungen bedingten. Es ist seltsam, dass eine Durchschneidung der Hauptnerven, wie sie Gaskell in seinen Experimenten am Schildkrötenherzen ausgeführt hat, wie sie His in der Kritik der Stanniusschen Versuche fordert und erklärt, und wie sie von Lange und dem Verfasser am Eidechsenherzen ausgeführt worden ist, auf den Rhythmus nichts ausmacht. Wenn auch zuzugeben ist, dass alle Muskelelemente, also auch die specifischen Muskelfasern, mit dem nervösen Centralorgan durch feinste Nervenstränge verbunden sind, so ist doch die Thatsache, dass die Durchschneidung der zuführenden Hauptnerven wirkungslos bleibt, immer noch feststehend und als Beweis für die Reizleitung der specifischen Musculatur anführbar.

Literatur.

1. Külbs und Lange, Anatomische und experimentelle Untersuchungen über das Reizleitungssystem im Eidechsenherzen. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. 8.
2. W. His jun., Die Entwickelung des Herznervensystems bei Wirbelthieren. Abhandl. d. mathem.-phys. Classe d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Bd. 8. S. 18—31. Leipzig 1891. Hirzel.
3. F. B. Hofmann, Das intracardiale Nervensystem des Frosches. Arch. f. Anat. u. Physiol. (Anat. Abth.) 1902.



4. W. His jun., Die Thätigkeit des embryonalen Herzens. Arb. aus d. med. Klinik zu Leipzig. S. 21 u. 47. Leipzig 1893. F. C. H. Vogel.
5. J. Dogiel, Die Ganglienzellen des Herzens bei verschiedenen Thieren und beim Menschen. Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 14.
6. Kasem Beck, Zur Kenntniss der Herznerven. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 24.
7. Gaskell, On the innervation of the heart etc. Journ. of physiol. Vol. 4.
8. Gaskell, The contraction of cardiac muscle. Textbook of physiol. Vol. 2. p. 170.
9. Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903. Thieme.
10. Tawara, Das Reizleitungssystem des Säugethierherzens. Jena 1906. Fischer.
11. Mackenzie-Joy (Glasgow), Zur Frage des Coordinationssystems im Herzen. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. 1910. S. 90 und The Journ. of pathol. 1910. Vol. 14.
12. Aschoff, Die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den specifischen Muskelsystemen des Herzens. (Referat.) Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellschaft. 1910.
13. Keith and Mackenzie, Researches on anatomy of the heart. Lancet. 1910. Vol. 1. p. 102.



V.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik und dem hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Erlangen.

Eiweissumsatz und Ueberempfindlichkeit.

III. Mittheilung:

Ueber die biologische Differencirung von Eiweiss- und Eiweissspaltproducten durch ihre Wirkung auf den thierischen Organismus.[1])

Von

Alfred Schittenhelm und **Wolfgang Weichardt.**

(Hierzu Tafel I und 8 Curven im Text.)

Bei der Vielheit der bei der parenteralen Verdauung in Wirksamkeit tretenden Spaltproducte und bei der Mannigfaltigkeit ihrer Wirkungen ist es für eine einheitliche Auffassung der in Frage kommenden Processe unbedingt nöthig, möglichst zahlreiche Kriterien heranzuziehen. Im Gegensatz zu Einzelsymptomen, dem Blutbild und der Körpertemperatur, wie sie in den vorhergehenden Arbeiten[2]) beschrieben sind, haben wir im Folgenden die Allgemeinsymptome, die bei unseren Versuchsthieren zur Beobachtung kamen, gesondert zusammengestellt.

Die Nummern der Versuchsthiere entsprechen sich in allen drei Arbeiten, so dass eine vergleichende Orientirung und Zusammenstellung leicht möglich ist.

I. Einmalige und wiederholte Injectionen mit indifferentem Eiweiss, Peptonen und Aminosäuren.

a) Erstmalige Injectionen.

Eierweiss wurde mit gleichen Theilen physiologischer Kochsalzlösung vermischt und durch vierfache Lage von Gaze getrieben. Diese Injectionsflüssigkeit wurde zu den folgenden Injectionen benutzt.

Versuche.

Hund, Eierweiss No. 12. Fox, männlich, Körpergewicht 6,5 kg.

18. 6. 10. 11 Uhr 30 Min. Injection von 80 ccm Eierweisslösung, N-Gehalt 0,63 g, intravenös. Der Hund ist etwas matt und bekommt sehr hohe Temperatur, sie steigt innerhalb 3 Stunden von 38,2 auf 41,2, nach weiteren 2 Stunden auf 40,9. Dann fällt sie im Verlauf der nächsten 4 Stunden wieder auf 38,3. Keine

1) Eine Zusammenstellung der Literatur findet sich bei A. Schittenhelm, Ueber Anaphylaxie vom Standpunkt der pathologischen Physiologie und der Klinik; Weichardt's Jahresber. über die Ergebn. der Immunitätsforschung. Theil I. S. 117 ff.

2) I. und II. Mittheilung. Diese Zeitschrift. Bd. 10.



Krämpfe, kein Erbrechen, kein Stuhldrang, am nächsten Tage absolutes Wohlbefinden, der Hund ist munter und frisst. Am nächsten Tage wird der Hund durch Chloroform getödtet.

Bei der Autopsie finden sich makroskopisch keinerlei Veränderungen, insbesondere zeigt der Darm ein völlig normales Aussehen.

Hund, Eierweiss No. 21. Fox, männlich, Körpergewicht 6,3 kg.

19. 8. 10. 12 Uhr Injection von 80 ccm Eierweisslösung, N-Gehalt 0,62 g, intravenös. Der Hund hat keinerlei Erscheinungen, keine Darmsymptome, kein Erbrechen. Die Temperatur sinkt von 39,1 auf 38,6 und steigt dann auf 39,7, um dann auf die Norm wieder abzusinken.

Kaninchen, Eiereiweiss No. 9.

18. 3. 10. Kaninchen, 1900 g schwer, bekommt intravenös 10 ccm Eierweisslösung, N-Gehalt 0,074 g. Keine sichtbare Reaction nach der Injection.

Temperatur zur Injectionszeit 38,5, ist eine Stunde später auf 38,3 gefallen. 4 Stunden später auf 40,1 gestiegen, um dann wieder zu fallen und Abends 7 Uhr auf 39, am nächsten Morgen auf 38,8 zu sein.

Kaninchen, Eierweiss.

15. 3. 10. Kaninchen, Gewicht ca. 2 kg, 10 ccm Eierweisslösung, N-Gehalt 0,074 g. Keine sichtbare Reaction. Temperatur vor der Injection 38,3. Die Temperatur sinkt langsam ab und ist nach 7 Stunden 38,4. Am nächsten Morgen 38. Am nächsten Mittag 37,2. Abends ist sie wieder auf 38,3 angestiegen und hält sich in der Folge hoch.

Unverändertes Eierweiss hatte also auf unsere Versuchsthiere bei erstmaliger Injection, selbst in hohen Dosen, keine erhebliche Wirkung. Auch bei den späteren Versuchen war die erstmalige Injection ziemlich indifferent. Hin und wieder zeigte sich allerdings eine Temperatursteigerung. Es ist nicht zweifelhaft, dass die bereits vorhandenen Fermente schon bald nach der Injection einen parenteralen Abbau des eingeführten Eiweisses bedingen, auf dessen Rechnung die Temperatursteigerung zu setzen ist. Eine Aenderung der Temperatur ist also keinesfalls immer ein anaphylaktisches Symptom. Dass man hier nicht von einem intensiveren Vergiftungsbilde reden kann, zeigt zunächst das Allgemeinbefinden der Thiere, welches höchstens ganz unwesentlich gestört war, sowie der Stickstoffstoffwechsel, der vollkommen normal ablief und nur eine Superponirung des parenteral einverleibten Eiweisses auf den normalen Tagesumsatz aufwies, eine Beobachtung, die mit denen von Friedemann und Isaak in voller Uebereinstimmung steht (s. Stoffwechseltabellen).

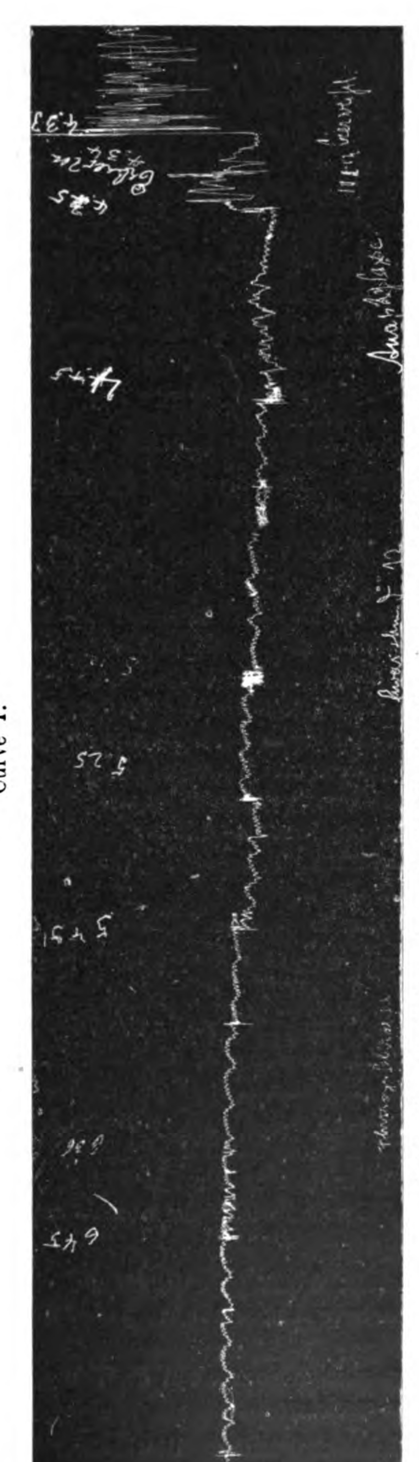
b) Uebergang der Anaphylaxie in Immunität.

Versuche.

Hund, Eierweiss No. 1. Fox, weiblich, Körpergewicht ca. 6 kg.

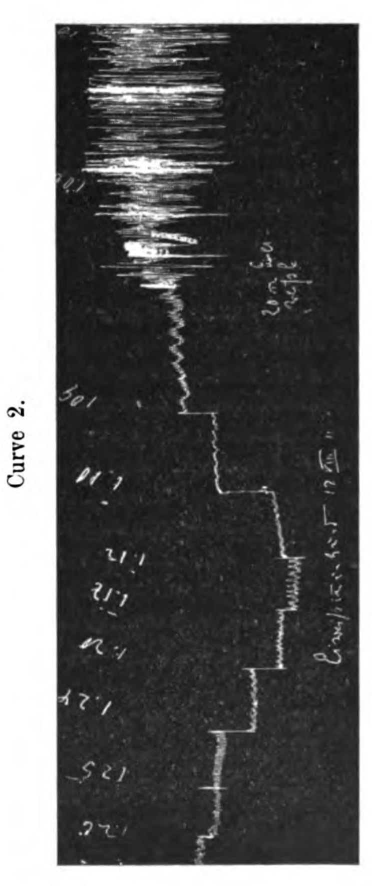
16. 2. 10. Der im Stoffwechsel eingestellte Hund erhält subcutan 8,5 g Albumin. ovi sicc. (Merck) in ca. 60 ccm Wasser gelöst. Stickstoffgehalt der injicirten Menge = 1,03 g.





Curve 1.

Tiefe bis zum Exitus dauernde Blutdrucksenkung des anaphylaktischen Thieres.



Curve 2.

Kurzdauernde Blutdrucksenkung beim Immunthiere.



Nach ca. 2 Stunden wird der Hund leicht soporös; während er sonst äusserst munter im Käfig umherläuft, auf Vorhalten von Kaninchen heftig durch Bellen etc. reagirt, liegt er jetzt apathisch im Käfig, reagirt auf Vorhalten von Kaninchen gar nicht und beisst verständnisslos, sobald man ihn anfasst, während er sonst nie mit Beissen reagirte. Oedem ist an der Injectionsstelle nicht zu finden. Der Zustand ist 6—7 Stunden nach der Injection noch derselbe. Temperatur: der Hund wurde zwei Tage vorher gemessen und hielt sich dauernd zwischen 38,3 und 38,7. Injection 12 Uhr Mittags. Temperatur 38,5, um 3 Uhr Temperatur 39,3, um 6 Uhr 39,9, um 8 Uhr 40,3. In der Nacht sinkt die Temperatur ab und ist am nächsten Tag wieder 39.

17. 2. 10. Die Temperatur hält sich die nächsten zwei Tage zwischen 39,3 und 38,8. In der Folge bildet sich von der Injectionsstelle aus ein Senkungsabscess, der unter starkem Anstieg der Temperatur am 19. 2. acut anwächst, Abends vom Hunde selbst aufgebissen wird, worauf die Temperatur in den folgenden Tagen auf 38 abfällt. Vom 25. 2. hält sich die Temperatur zwischen 38 und 39.

Der Stoffwechsel ist während der Abscessbildung gestört gewesen, stark vermehrte Stickstoffausfuhr und Gewichtsabnahme. Ende Februar wird der Stoffwechsel wieder normal und der Hund stellt sich in genaues Stickstoff- und Körpergewichtsgleichgewicht ein.

7. 3. 10. Morgens 11 Uhr intravenöse Injection von 1 ccm (= 0,007 g N) einer Eiweisslösung.

Sofort nach der Injection Erbrechen des kurz vorher gefressenen Futters unter sehr heftigen, etwa 5 Minuten andauernden krampfhaften Contractionen der ganzen Bauchmusculatur. Danach legt sich der Hund auf die Seite, streckt alle Extremitäten von sich, gerade so wie ein stark ermüdeter Hund und geräth dann in einen soporösen Zustand. Vollkommene Reactionslosigkeit auf Anrufen, Kneifen etc. Sehr langsame, vertiefte, irreguläre Athmung (20 in der Minute). Nach ca. 20 Minuten steht der Hund wieder auf, nochmals heftige Brechbewegungen und Absetzen von Fäces, nach einer halben Stunde hat er sich nahezu vollkommen wieder erholt, Nachmittags erhält er nochmals Futter, das er vollkommen auffrisst und bei sich behält.

Temperatur vor der Injection 39. Eine Stunde nach der Injection 39,6, vier Stunden nachher 39,8. Dann langsamer Abfall, Abends 7 Uhr 39,2, am nächsten Tage 38,8.

12. 3. Injection von 1 ccm Eiweisslösung, N-Gehalt: 0,0074 g intravenös. Nach ca. 1 Minute wird das Thier leicht benommen, legt sich hin, bekommt leichte Würgbewegungen, zum Erbrechen kommt es nicht, da der Hund 4 Stunden vorher gefüttert war, verlangsamte und vertiefte Athmung (30 in der Minute); er reagirt kaum auf Anruf. Nach ca. 5 Minuten erholt er sich langsam.

Temperatur: Zur Injectionszeit 38,3, steigt nach 1 Stunde auf 38,9 um dann langsam wieder zu fallen und nach weiteren 6 Stunden wieder die frühere Höhe zu erreichen.

15. 3. 2 ccm Eiweisslösung, N-Gehalt: 0,0094 g. Der Hund legt sich in normaler Lage hin, scheint etwas matt, er erbricht aber nicht, keine Würgbewegungen.

Temperatur: Zur Injectionszeit 38, steigt nach 1 Stunde auf 38,7, um nach weiteren 6 Stunden wieder die normale Höhe zu erreichen.

17. 3. 3 ccm Eiweisslösung. N-Gehalt: 0,022 g. Obwohl der Hund 3 Stunden vorher gefüttert war, erbricht er eine kleine Menge, die quantitativ aufgefangen wird, er legt sich etwas hin, zeigt aber sonst keine Benommenheit, später frisst er das Erbrochene wieder quantitativ auf.



Temperatur: Zur Injectionszeit 38, steigt nach 1 Stunde auf 38,7, nach 2 Stunden auf 38,9, um dann zu fallen und nach weiteren 3 Stunden wieder 38,2 zu erreichen.

22. 3. 10. Morgens $11^1/_2$ Uhr. Injection von 6 ccm Eierweisslösung. N-Gehalt 0,044 g. Keine besonders hochgradigen Symptome. Die Athmung ist etwas verlangsamt (30 in der Minute). Geringe Würgbewegungen ohne Erbrechen. Geringe Benommenheit, leichtes Taumeln. Der Hund liegt den ganzen Tag schläfrig da.

Temperatur: Bei der Injection 38,2, eine halbe Stunde später 38,0, $2^1/_2$ Stunden später 39,0, von da ab sinkt sie wieder und erreicht nach weiteren 4 Stunden 38,0.

8. 4. 10. 8 ccm Eierweisslösung = 0,054 g N intravenös. Nach ca. sieben Minuten Erbrechen. Die sonstigen Erscheinungen sind nicht mehr so hochgradig. Temperatur schwankt zwischen 37,5 und 38,3.

12. 4. 10. Morgens 12 Uhr 0,5 ccm Eierweisslösung intraperitoneal. Nachmittags 6 Uhr 20 ccm Eierweisslösung = 0,156 N intravenös. Der Hund ist etwas matt, sonst keine Erscheinungen, kein Erbrechen, etwas Stuhl.

Temperatur steigt von 38,2 auf 39,2, um dann schnell wieder auf die Norm abzusinken.

15. 4. 10. 12 Uhr Mittags 30 ccm Eierweisslösung = 0,273 g N intravenös. Das Thier erbricht wieder und setzt Stuhl ab, sonst scheint es aber nicht afficirt. Keine Müdigkeitserscheinungen, die Temperatur schwankt zwischen 37,3 und 38,2.

Stoffwechselversuch.

Fox. No. 1.

Kost: 9,16 g Pferdefleisch = 1,2 g N, 40 g Fett, 20 g Stärke, 30 g Zucker.

Datum	Körpergewicht	Urinmenge	Gesammt-N	
1910				
10. 2.	6180	170	1,04	
11. 2.	6180	170	1,26	
12. 2.	6150	160	1,04	
13. 2.	6200	190	1,12	
14. 2.	6200	180	1,01	
15. 2.	6200	190	1,01	
16. 2.	6200	180	0,98	
17. 2.	6300	240	1,77	Inject. von 8,5 ccm Album. ov. sicc. Merck. subcutan = 1,03 g N
18. 2.	6200	300	2,33	
19. 2.	6200	270	1,71	Abscessbildung
20. 2.	6100	310	2,65	
21. 2.	5950	240	2,69	Frisst schlecht
22. 2.	5800	270	1,29	
23. 2.	—	340	2,92	
24. 2.	5700	300	2,36	
25. 2.	5700	370	3,30	
26. 2.	5700	290	1,80	
27. 2.	5700	360	1,22	
28. 2.	5790	240	1,22	
1. 3.	5800	270	1,09	
2. 3.	5800	310	1,12	
3. 3.	5700	260	1,06	
4. 3.	5800	210	0,90	
5. 3.	5800	300	0,73	
6. 3.	5800	110	0,80	
7. 3.	5800	270	1,28	Intravenöse Injection von 1 ccm Eierweisslösung = 0,0074 g N



Datum	Körper-gewicht	Urin-menge	Gesammt-N	
8. 3.	5800	310	0,98	Intravenöse Injection von 2 ccm Eierweisslösung = 0,0074 g N
9. 3.	5800	230	0,81	
10. 3.	5900	320	0,84	
11. 3.	5900	290	0,76	
12. 3.	5800	270	1,07	
13. 3.	5900	290	0,73	
14. 3.	5900	190	0,76	
15. 3.	5900	210	0,89	Intravenöse Injection von 2 ccm Eierweisslösung = 0,0094 g N
16. 3.	5900	170	0,73	
17. 3.	5960	200	1,04	Intravenöse Injection von 3 ccm Eierweisslösung = 0,022 g N
18. 3.	5930	190	0,81	
19. 3.	5900	240	0,78	
20. 3.	5930	210	0,70	
21. 3.	5930	190	0,70	
22. 3.	5750	90	0,87	Intravenöse Injection von 6 ccm Eierweisslösung = 0,044 g N
23. 3.	5700	75	0,59	
24. 3.	5570	80	0,70	
25. 3.	5500	70	0,73	
26. 3.	5500	80	0,67	Wenig gefressen
27. 3.	5400	70	0,64	Hungert
28. 3.	5350	80	0,76	
29. 3.	5300	70	0,73	
30. 3.	5250	80	0,87	
31. 3.	5300	90	0,92	
1. 4.	5250	75	0,81	
2. 4.	5200	80	0,70	Alles gefressen
3. 4.	5250	120	1,34	Frisst gut
4. 4.	5250	140	0,81	
5. 4.	—	170	0,84	
6. 4.	5300	140	0,74	
7. 4.	5250	150	0,84	
8. 4.	5300	170	0,98	Intravenöse Injection von 8 ccm Eierweisslösung = 0,054 g N
9. 4.	5250	180	1,04	
10. 4.	5300	170	0,81	
11. 4.	5300	90	0,78	
12. 4.	5300	120	0,94	Intravenöse Injection von 20 ccm Eierweisslösung = 0,156 g N
13. 4.	5200	140	0,79	
14. 4.	5100	100	0,59	
15. 4.	5000	95	0,89	Frisst schlecht. Intravenöse Injection von 30 ccm Eierweisslösung = 0,273 g N.
16. 4.	5000	80	0,65	
17. 4.	4900	180	0,78	
18. 4.	4900	100	—	
19. 4.	4750	140	—	
20. 4.	4800	—	—	

Bei diesem Hunde haben wir ausserordentlich instructive Verhältnisse vor uns, die deshalb besonders gut zu controliren sind, weil es gelang, das Thier dauernd in eingestelltem Stoffwechsel zu halten. Der Versuch illustrirt sehr gut, wie aus dem indifferenten Stadium, in dem sich der Hund zur Zeit der erstmaligen Injection befindet, das Thier in das der Ueberempfindlichkeit geräth und wie dann bei fortgesetzten weiteren Injectionen eine Immunität gegen ge-



wisse bei der parenteralen Verdauung entstehende Componenten sich ausbildet. Dadurch, dass der Stickstoffgehalt des jeweils zur Injection verwendeten Eiweisses bestimmt wurde, war stets eine exacte Controle über das verwendete Antigen im Verhältniss zu seiner Wirkung möglich.

Während das Thier im anaphylaktischen Stadium neben krampfartigen Erscheinungen vor Allem einen ausserordentlich charakteristischen Zustand tiefster Apathie und Benommenheit darbot, zu dem eine deutliche abnorme Steigerung der Stickstoffausfuhr hinzukam, trat im Laufe der fortgesetzten Immunisirung gerade gegen diese Erscheinungen trotz der ständig gesteigerten Dosen des einverleibten Antigens eine weitgehende Gewöhnung ein, während es nicht gelang, die krampfartigen Contractionen der Bauchmuskeln und die damit verknüpften Brechbewegungen völlig zum Schwinden zu bringen. Für diese krampfartigen Erscheinungen machen wir gewisse weniger hochmolekulare Eiweissspaltproducte verantwortlich. Sahen wir doch, wie weiter unten beschrieben wird, gerade bei Injectionen von grossen Dosen weniger hochmolekularer Spaltproducte (Seidenpepton) ausserordentlich heftige krampfartige Erscheinungen auftreten! Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man annimmt, dass die leichte Immunisirung gegen die das charakteristische Bild des Sopors verursachenden Componenten des Anaphylaxiegiftspectrums eben in ihrem Antigencharakter zu suchen ist, den die höher molekularen Eiweissspaltproducte noch besitzen. Gegen weniger hochmolekulare Stoffe aber, welchen Antigencharakter nicht zukommt, pflegt ja auch bis zu einem gewissen Grade eine Gewöhnung einzutreten, die aber keineswegs in dem Maasse hochgradig und leicht herbeizuführen ist, wie gegen Toxine von Antigencharakter.

Wir haben auch den Blutdruckversuch als weiteres Kriterium herangezogen. Es ist nun interessant, dass beim lange Zeit hindurch behandelten Thier eine relativ hohe Dosis reinjicirten Eiweisses (20 ccm) nur eine langsam sich ausbildende, schnell vorübergehende Blutdrucksenkung (Curve 2, S. 71) verursachte, während das anaphylaktische Thier bei der Reinjection der Hälfte der Dosis (10 ccm) sofort mit einer jähen Absenkung des Blutdrucks reagirte, welche stundenlang anhielt (Curve 1, S. 71). Sie war begleitet von Temperatursturz, Sopor, Erbrechen und blutigem Stuhl, während das lange behandelte Thier keinerlei Erscheinung darbot. Da bei diesem Thier die letzte immunisirende Injection mehrere Wochen (3—4 Wochen) zurücklag, so kann eine Antianaphylaxie, die vielleicht mit einer Peptonimmunität zu vergleichen wäre, nicht vorliegen. Es wird sich wohl hier um einen complicirteren Vorgang handeln, der zusammengesetzt ist aus einer Immunität gegen höher molekulare und eine Gewöhnung an niedermolekulare Eiweissproducte, die auch im Verhalten des Blutdrucks zum Ausdruck kommt.

Somit dürften unsere Beobachtungen mit bekannten Anschauungen der Immunitätslehre zwanglos in Uebereinstimmung zu bringen sein.



c) Active Anaphylaxie.

Versuche.

Hund, Eierweiss No. 9. Dachs, männlich, Körpergewicht 10,6 kg.

12. 6. 10. 1 ccm Eierweisslösung subcutan.

16. 6. 10. 20 ccm Eierweisslösung, N-Gehalt = 0,158 g, intravenös. Der Hund hat keine äusseren Erscheinungen, die Temperatur schwankt zwischen 38,7 und 39,2.

25. 6. 10. 20 ccm Eierweisslösung, N-Gehalt = 0,17 g, intravenös. Schon gegen Schluss der Injection wird der Hund unruhig, bekommt Krämpfe der Bauchmusculatur und erbricht während des Losbindens. Er wird sofort stark soporös und liegt vollkommen schlaff und reactionslos im Käfig. Dazwischen bekommt er wieder Krämpfe der Bauchmusculatur und der Nackenmuskeln, die ihm den Kopf stark nach hinten ziehen. Aus dem Anus fliesst tropfenweise bluthaltige Flüssigkeit. Die Operationswunde beginnt zu bluten (Peptonwirkung). Die Krämpfe dauern ca. 1/2—1 Stunde und hören dann auf, der Hund bleibt aber dauernd sehr matt und träge, die Temperatur sinkt tief ab, mehr als zwei Grad, in der Nacht tritt der Exitus ein.

Bei der **Autopsie** finden sich an den Organen keinerlei makroskopisch sichtbare Veränderungen ausser am Darm, der ein charakteristisches Bild zeigt: Er ist angefüllt mit einer blutig schleimigen Flüssigkeit. Die Darmschleimhaut und die darunter gelegenen Schichten zeigen zahlreiche miliare Hämorrhagien, die ihm ein geröthetes, etwas gesprenkeltes Aussehen verleihen. Diese hämorrhagische Durchsetzung reicht aufwärts bis in das Mageninnere, wo die Pylorusgegend ein ähnliches Bild zeigt, während der Fundus ein normales Aussehen hat, abwärts bis zur Analgegend. Am stärksten betroffen ist der obere Dünndarmabschnitt und die unteren Partien des Darms von der Ileocoecalklappe ab. Allenthalben finden sich diphtheritische Auflagerungen (s. Tafel).

Hund, Eierweiss No. 15. Dachs, männlich, Körpergewicht 6,0 kg. Im Stoffwechsel (Tabelle S. 77). Ueber die Leukocytenwerthe s. Bd. 10, S. 401.

22. 7. 10. Morgens 8 Uhr gefüttert, 12 Uhr 30 Min. Injection von 20 ccm Eierweisslösung, N-Gehalt = 0,16 g, intravenös. Der Hund hat keinerlei äussere Erscheinungen, er erbricht nicht und bleibt munter. Die Temperatur steigt acut im Verlauf von 2 Stunden von 37,6 auf 39,3, bleibt die nächsten 3 Stunden auf dieser Höhe und sinkt dann im Verlauf der nächsten 4 Stunden auf 37° ab. Die N-Ausscheidung des Urins zeigt mässige Steigerung.

6. 8. 10. Morgens 8 Uhr gefüttert. 1 Uhr Injection von 20 ccm Eierweisslösung, N-Gehalt = 0,17 g, intravenös. Der Hund erbricht etwas und wird dann schwer benommen, keine Krämpfe. Die Benommenheit ist total und dauert ca. 20—30 Minuten. Der Hund bleibt aber schlapp. Die Temperatur sinkt zunächst von 37,5 auf 36,2 im Lauf einer Stunde. Nach weiteren 3 Stunden ist sie wieder auf 38,6 angestiegen, um dann auf 38 zu fallen. Auf diesem Niveau hält sie sich bis zum nächsten Tage.

Am nächsten und übernächsten Tage erbricht er etwas, frisst aber das Erbrochene immer restlos wieder auf, er hat auch hin und wieder Durchfall. Im Stoffwechsel zeigt sich eine ganz bedeutende Erhöhung der N-Ausfuhr mit dem Urin, die am zweiten Tage nach der Injection das Doppelte der normalen Menge beträgt. Zugleich findet sich eine erhöhte Ausfuhr des Allantoins und der

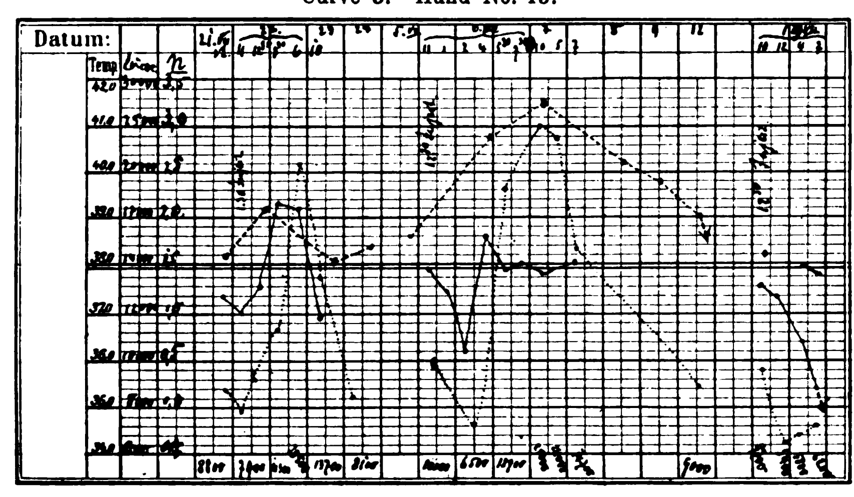


Purinkörper. Die erhöhte N-Ausscheidung hält in geringerem Maasse noch mehrere Tage an.

19. 8. 10. Morgens 8 Uhr gefüttert. 12 Uhr 30 Min. Injection von 20 ccm Eierweiss, N-Gehalt = 0,17 g. Sofort nach der Injection ist der Hund sehr stark afficirt, Erbrechen, sehr bald blutiger Stuhl. Am Nachmittag liegt der Hund total benommen da, Atmung verlangsamt und vertieft. Aus dem Anus fliesst beständig etwas blutige Flüssigkeit ab. Die Temperatur sinkt allmählich immer tiefer bis auf 35,4 und darunter. Nachts Exitus.

Bei der **Autopsie** findet sich eine stark hämorrhagische Infiltration des Duodenums und des Mastdarms incl. Wurmfortsatz. Die mittleren Partien sind etwas weniger afficirt, allenthalben diphtheritische Auflagerung. Schleimhaut durchweg gelockert. Die Marksubstanz der Niere ist stark hyperämisch, sonst findet sich aber weder mikroskopisch noch makroskopisch irgend etwas Besonderes.

Curve 3. Hund No. 15.



—— Temperatur, ······ Leucocyten, ---- Stickstoffausscheidung.

Stoffwechselversuch. (Hund 15.)

Datum	Gewicht	Urin-menge	N	Allan-toin-N	Purin-körper-N	
20. 7.	6000	210	2,06	—	—	
21. 7.	5900	290	1,96	—	—	
22. 7.	5800	295	1,62	—	—	
23. 7.	5600	200	2,18	—	—	20 ccm Eierweisslösung intravenös = 0,16 g N
24. 7.	5500	160	1,52	—	—	
25. 7.	5700	210	1,73	—	—	
26. 7.	5700	190	1,23	—	—	
27. 7.	5700	160	0,92	—	—	
28. 7.	5700	200	1,36	—	—	
29. 7.	5700	180	1,50	—	—	
30. 7.	5700	140	1,57	—	—	
31. 7.	5700	150	1,58	—	—	
1. 8.	5600	190	1,88	—	—	
2. 8.	5600	170	1,82	—	—	
3. 8.	5500	190	1,74	—	—	
4. 8.	5500	160	1,79	0,254	0,007	



Datum	Gewicht	Urin-menge	N	Allantoin-N	Purinkörper-N	
5. 8.	5500	130	1,88	0,234	0,007	
6. 8.	5000	470	2,88	0,290	0,017	20 ccm Eierweisslösung intravenös = 0,17 g N
7. 8.	4900	490	3,32	0,293	0,015	
8. 8.	4800	170	2,65	0,210	0,008	Urin verloren
9. 8.	4800	190	2,41	0,206	0,004	
10. 8.	4800	210	2,21	—	—	
11. 8.	4800	170	2,01	—	—	
12. 8.	4800	160	2,01	—	—	
13. 8.	4700	140	1,98	—	—	
14. 8.	4850	150	1,96	—	—	
15. 8.	4850	210	1,79	—	—	
16. 8.	4850	190	1,73	—	—	
17. 8.	5000	170	1,54	—	—	
18. 8.	4850	150	1,73	—	—	
19. 8.	Exitus					20 ccm Eierweisslösung intravenös = 0,17 g N

Hund, Eierweiss No. 10. Fox, männlich. Körpergewicht 8,7 kg. Im Stoffwechsel S. 78/79.

9. 5. 10. Morgens 8 Uhr gefüttert, 12 Uhr 30 Min. Injection von 30 ccm Eierweisslösung, N-Gehalt = 0,25 g intravenös. Der Hund ist nach der Injection munter und lebhaft, kein Erbrechen, keine Leibkrämpfe. Am Tag nach der Injection scheidet der Hund coagulables Eiweiss im Urin aus. Eine Steigerung der Stickstoffausscheidung ist kaum nachweisbar.

30. 5. 10. Morgens 9 Uhr gefüttert, 12 Uhr 30 Min. Injection von 20 ccm Eierweisslösung, N-Gehalt = 0,146 g intravenös. Der Hund ist nach der Injection matt, er liegt den ganzen Mittag schläfrig im Käfig, während er sonst äusserst lebhaft ist, zuweilen etwas Brechreiz. In der N-Ausfuhr 2 Tage lang eine leichte Steigerung, so dass mehr N ausgeschieden wurde als der Einfuhr entsprach.

8. 6. 10. Morgens 8 Uhr gefüttert, 12 Uhr Injection von 80 ccm Eierweiss intravenös. N-Gehalt 0,78 g. Sofort danach ist der Hund schlapp und legt sich im Käfig nieder. Nach ca. 5 Minuten steht er wieder auf den Beinen. Einige Zeit danach bricht er Darminhalt, dann häufiger Stuhldrang und Leibkrämpfe. Nachmittags und Abends Abgang von Blut und Schleim im Stuhl (dysenterieähnlich). Die Temperatur sinkt zunächst von 37,4 auf 36,5, erhebt sich dann wieder auf 37,5, um dann Neigung zum Abfall zu zeigen. Morgens zwischen 6 und 7 Uhr Exitus.

Bei der **Autopsie** finden sich an den Organen keinerlei makroskopisch sichtbare Veränderungen ausser am Darm, der eine ausgesprochen hämorrhagische Entzündung vom Magen bis zum Dickdarmende zeigt. Die Schleimhaut ist stark geröthet und mit kleinen Blutungen durchsetzt.

Stoffwechselversuch. Hund X. Fox.

Datum	Gewicht	Urin-menge	N	
28. 4.	8100	240	2,63	Futter: 19,1 g Pferdefleisch, getrocknet und pulver. = 2,5 g N
29. 4.	8150	320	2,55	40 g Fett
30. 4.	8200	270	2,60	25 g Stärke
1. 5.	8200	300	2,66	30 g Zucker
2. 5.	8100	220	2,77	



Datum	Gewicht	Urin-menge	N	
3. 5.	8100	210	2,47	
4. 5.	8050	240	2,55	
5. 5.	8100	310	2,68	
6. 5.	8050	270	2,58	
7. 5.	8000	240	2,68	
8. 5.	8100	250	2,67	
9. 5.	8050	310	2,63	
10. 4.	7930	360	**2,83**	30 ccm Eierweisslös. intraven. = 0,248 g N
11. 5.	7930	270	2,58	
12. 5.	7980	280	2,62	
13. 5.	7900	290	2,47	
14. 5.	7850	240	2,52	
15. 5.	7800	220	2,68	
16. 5.	7900	400	2,58	
17. 5.	7800	240	2,47	
18. 5.	7900	260	2,45	
19. 5.	7800	310	2,52	
20. 5.	7800	340	2,42	
21. 5.	7870	310	2,38	
22. 5.	7800	270	2,45	
23. 5.	7800	270	2,52	
24. 5.	7800	290	2,42	
25. 5.	7700	300	2,38	
26. 5.	7750	290	2,41	
27. 5.	7700	300	2,41	
28. 5.	7750	290	2,52	
29. 5.	7750	280	2,38	
30. 5.	7750	410	**2,78**	20 ccm Eierweisslös. = 0,146 g N intrav.
31. 5.	7700	260	**2,75**	
1. 6.	7650	280	2,18	
2. 6.	7580	300	2,25	
3. 6.	7600	270	2,16	
4. 6.	7620	260	2,24	
5. 6.	7600	290	2,41	
6. 6.	7650	280	2,38	
7. 6.	7600	270	2,41	
8. 6.	Exitus			80 ccm Eierweisslös. intraven.

Im Vordergrund des Anaphylaxiesymptomenkomplexes dieser Hunde stand, wie bei dem anaphylaktischen Stadium des Hundes No. 1, die tiefe Benommenheit. Ferner zeigten diese Hunde mehr oder weniger krampfartige Symptome und intensives Erbrechen. Sehr auffällig ist die Affection des Darmcanales, die sich rein äusserlich schon in Blutungen aus dem Anus documentirte. Bei der Section fand sich nun regelmässig die in den Protokollen beschriebene hochgradige Röthung, Schwellung und stellenweise Auflagerung diphtherischer Membranen, eine Affection, die wir **Enteritis anaphylactica** nannten. Offenbar gewinnen beim sensibilisirten Thiere die Zellen der Darmschleimhaut, welche normaler Weise nur für eine Verdauungsthätigkeit vom Darmcanal aus eingerichtet sind, die Fähigkeit, diese auch retrograd auszuführen, wobei dann Eiweissabbauproducte auftreten und an Ort und Stelle zur vollen Wirksamkeit kommen. Dass es sich bei dieser Enteritis um die (vasodilatorische) Wirkung von Eiweissspaltproducten und ihre Folgen handelt, wird weiterhin experimentell begründet durch die später an-



geführte Beobachtung, wonach es gelingt, mit in vitro durch Pepsinverdauung hergestellten Eiweissspaltproducten die gleiche schwere Darmaffection beim Hunde zu veranlassen (s. S. 83, Hund No. 28).

Wir glauben, dass diese Form der Darmerkrankung auch in der menschlichen Pathologie bei manchen Krankheitsformen, die auf primärer Ueberempfindlichkeit gegen gewisse Eiweisse beruhen, eine Rolle spielt. Hierher gehören vor allem die hin und wieder beobachteten Fälle von Ueberempfindlichkeit gegen Eiweiss, wo ja mit grosser Regelmässigkeit schwere Darmsymptome im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen. Möglich, dass diese Individuen die anaphylaktisirenden parenteral verdauenden Antikörper bereits in den betreffenden Zellen vorgebildet besitzen! Jedenfalls entfalten auch hier abnorm localisirte Eiweissspaltproducte ihre schädigende Wirkung.

Wir[1]) haben ferner schon früher darauf hingewiesen, dass auch jene zuerst von Anschütz beschriebenen, mit Erbrechen und blutigem Durchfall einhergehenden entzündlichen Affectionen des Darmtractus, die sich nach grösseren Operationen am Magendarmcanal (Magenresection, Gastroenterostomie, namentlich auch bei Anschluss einer zu tiefen Darmschlinge etc.) einstellen und die zu ähnlichen schweren anatomischen Schädigungen führen, wie sie bei unseren Versuchsthieren zur Beobachtung kamen, darauf zurückzuführen sind, dass wirksame Eiweissabbauproducte an Stellen gelangen, die darauf pathologisch reagiren.

Bei unseren Versuchsthieren drückt sich der anaphylaktische Zustand ferner in der lebhaft gesteigerten Stickstoffausfuhr aus, welche auf eine toxische Schädigung des Protoplasmas zurückzuführen sein dürfte. Auch dieser Erscheinung, die gleichfalls auf die Rechnung giftiger Eiweissspaltproducte zu setzen ist, kommt zweifellos praktische Bedeutung zu. Gleichzeitig findet sich eine Vermehrung des Allantoins und der Purinkörper im Urin als Ausdruck des in Folge der intensiven Leukocytose gesteigerten Nucleinumsatzes.

Aus dem folgenden Kaninchenversuch geht hervor, dass man auch bei diesen Thieren einen Zustand activer Anaphylaxie erhalten kann. Wir betonen es deshalb besonders, weil das Vorkommen der Anaphylaxie bei Kaninchen von manchen Seiten geleugnet wird.

Hammelserumkaninchen No. 25.

18. 2. 10. 1,5 ccm Hammelserum intravenös.

2. 3. 2 ccm Hammelserum intravenös. Nach 2 Minuten heftige Krämpfe; unter anaphylaktischem Shock Exitus.

d) Passive Anaphylaxie.

Versuche mit Eierweiss.

Kaninchen No. 23. 1625 g schwer, bekommt 8. 5. Mittags 1 Uhr 6 ccm Eierweisstoxin. Dieses war so hergestellt worden: 4,5 ccm Eierweissmischung (2 Theile Eierweiss zu 1 Theil physiologischer Kochsalzlösung), N-Gehalt: 0,054 g, wurden zu 11 ccm specifischem Kaninchenserum gefügt. Sofort Trübung.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 19.



Am nächsten Tag Abscheidung von reichlich flockigem Präcipitat. Dieses wird durch Umschütteln vertheilt. Danach diffuse Trübung, gröbere Partikel nicht vorhanden. Der N-Gehalt dieses Eierweisstoxins betrug in 1 ccm 0,01 g. In den injicirten 6 ccm waren ca. 1,6 ccm Eierweiss mit einem N-Gehalt von 0,016 g.

Das Thier bleibt vollkommen munter. Die Temperatur schwankt zwischen 38,5 und 39.

Kaninchen No. 25. 1,060 kg schwer, bekommt am 8. 5. Mittags 1 Uhr 6 ccm Eierweisstoxin. Dieses war wie im obigen Versuche hergestellt worden.

Das Thier bleibt vollkommen munter, die Temperatur schwankt zwischen 38,4 und 39.

Kaninchen No. 30. 2280 g schwer, bekommt intravenös 6 ccm Eierweisstoxin. Dieses war wie in den vorigen Versuchen hergestellt worden, jedoch mit dem Serum eines anderen mit Eierweiss wiederholt behandelten Kaninchens. Die Eierweisslösung bestand aus 1 Theil Eierweiss und 1 Theil physiologischer Kochsalzlösung. In den 6 ccm injicirten Eierweisstoxin waren ca. 1,6 ccm Eierweiss mit einem N-Gehalt von 0,014 g.

Nach ca. 2 Minuten ist das Kaninchen schlaff und matt, es bleibt in diesem Zustand ca. $^1/_2$ Stunde, zum grossen Theil auf der Seite liegend und tief und langsam athmend. Keine Krämpfe. In der Nacht Exitus.

Versuche mit Serum.

Kaninchen No. 22. 1990 g schwer, bekommt am 15. 4. 10. intravenös 6 ccm Hammelserotoxin. Dieses war so hergestellt worden wie bei Kaninchen No. 19 (s. u.).

In den injicirten 6 ccm Serotoxins sind ca. 1, 6—1, 7 ccm artfremdes Hammelserum mit einem N-Gehalt von 0,02 g. In 1 ccm Serotoxin ist der Gesamt-N 0,012 g.

2 Minuten nach der Injection treten heftige Krämpfe auf, die sofort zum Exitus führen.

Kaninchen No. 19. 1920 g schwer, bekommt am 7. 4. intravenös 6 ccm Hammelserotoxin. Dieses war so hergestellt worden: 4,5 ccm Hammelserum, N-Gehalt: 0,067 g, wurden zu 11 ccm specifischen Kaninchenserums gefügt. Sofort Trübung. Nach wenigen Stunden im Brutschrank bei 37° reichlich flockiger Präcipitinausfall. Am folgenden Tage wird durch Umschütteln vertheilt. Danach diffuse Trübung, gröbere Partikel nicht wahrzunehmen. Der Stickstoffgehalt dieses Serotoxins betrug in 1 ccm 0,014 g. (In den 6 injicirten Cubikcentimetern waren ca. 1,6 ccm artfremdes Hammelserum mit einem N-Gehalt von 0,027 g).

Beschleunigte Athmung, Temperaturabfall um einige Grade. Nach $2^1/_2$ Stunden Exitus unter Krämpfen.

Kaninchen No. 29. 2,18 kg schwer, bekommt 15. 4. 10. intravenös 6 ccm desselben Serotoxins wie das Anaphylaxiekaninchen No. 22.

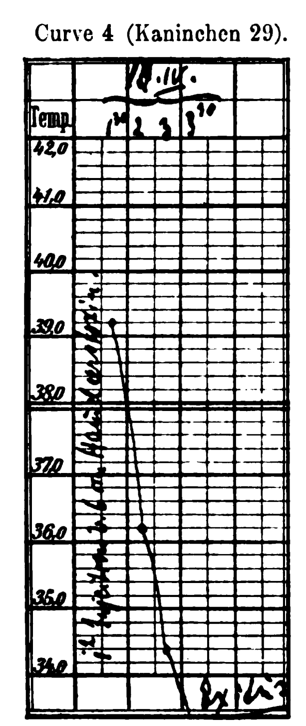
Sofort nach der Injection sehr schlapp, bekommt unregelmässige Athmung. Die Temperatur fällt von 39 auf 34°. Unter Krämpfen Exitus nach $3^1/_2$ Stunden. (Siehe Curve 4.)

Kaninchen No 5. 2500 g schwer, bekommt 15. 4. 10 intravenös 3 ccm desselben Serotoxins wie das Anaphylaxiekaninchen No. 22. In den injicirten 3 ccm Serotoxins sind ca. 0,8 ccm artfremdes Hammelserum mit einem N-Gehalt von 0,01 g.

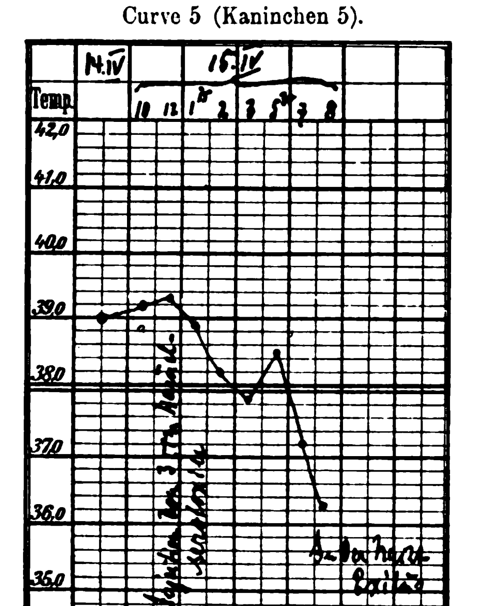
In 1 ccm Serotoxin ist der Gesammtstickstoff = 0,012.



Curve 4 (Kaninchen 29).



Curve 5 (Kaninchen 5).



Nach der Injection ist das Kaninchen etwas schlapp. Die Temperatur geht im Laufe von 3 Stunden um $1^1/_2{}^0$ herunter, steigt dann um einige Zehntelgrade wieder an, um nach weiteren 2 Stunden wieder um $1^1/_2{}^0$ abzufallen. In der Nacht Exitus. (Siehe Curve 5.)

Kaninchen No. 6. 2,18 kg schwer, erhält 15. 4. 10 3 ccm desselben Serotoxins wie das Anaphylaxiekaninchen No. 22.

Die Temperatur steigt zunächst um ca. 2° an, um dann über Nacht jäh abzusinken, so dass sie von 40 bis auf 35,5° fällt. Am nächsten Morgen 10 Uhr unter Krämpfen Exitus.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass es bei derartigen Verdauungen in vitro mittelst cytolytischer Seren durchaus nicht damit gethan ist, dass man Antigen und Antikörper in bestimmten Verhältnissen zusammenbringt, um ein wirksames Anaphylaxiegift zu erzielen. Es kommt vor allen Dingen auf die jeweilige Werthigkeit des parenteral verdauenden Serums an. In dem einen Falle (No. 30) war in unseren Versuchen die wirksame Abbaustufe des Eierweisses erreicht worden, in den anderen Fällen nicht (No. 23 und 25). Präcipitate waren in allen Versuchen reichlich zu beobachten, so dass schon hieraus hervorgeht, dass das Präcipitat als solches durchaus nicht als Criterium des quantitativen Ablaufes parenteraler Verdauung herangezogen werden kann, wie das von manchen Seiten erstrebt wurde.

Wir selbst haben schon zu verschiedenen Malen auf die Incongruenz beider Processe hingewiesen.

Aus den Versuchen mit Hammelserotoxin, bei denen wir uns desselben Toxins bedienten, kann man die Abhängigkeit der Latenzzeit von der Toxindosis deutlich erkennen. Während in dem Versuche No. 22



und 29 die Thiere sofort nach der Injection anaphylaktisch zu Grunde gingen, dauerte es bei den Versuchen 5 und 6, bei denen nur die Hälfte des fertigen Toxins gegeben wurde, 12—24 Stunden. Bei den geringeren Dosen des fertig gebildeten Serotoxins hatte die Temperatur zunächst Neigung zum Anstieg (in einem Falle über 2°), um erst später abzusinken.

d) Wirkung von Peptonen und Aminosäuren.

Versuche.

Eiweissspaltproducte durch Pepsinverdauung und nachfolgende Dialyse gewonnen.

Maus No. 1. 24. 8. 10. Mit demselben Material wie Hund 28 (s. u.) subcutan mit 2 ccm (N-Gehalt = 0,039 g) injicirt. Die Maus wird bald soporös, lässt sich auf die Seite legen. Temperaturabfall, verlangsamte Athmung, nach 2 bis 3 Stunden Exitus.

Maus No. 2. 20 g. 18. 8. 10. Injectionsmaterial: 34 ccm Eierweiss, 80 ccm 0,2 proc. HCl, 1 g Pepsin. sol. pur. Merck. Im Brutschrank ca. 10—15 Min. verdaut. Filtrirt und neutralisirt. Davon bekommt die Maus 2 ccm. Nach ca. 5 Minuten soporös, lässt sich auf die Seite legen, Temperatur geht bis 31° herab, Athmung verlangsamt. Im Laufe des Nachmittags erholt sie sich, am nächsten Tage munter, keine Krämpfe.

Maus No. 3. 20 g. 18.8.10. Injectionsmaterial: Die obige neutralisirte Flüssigkeit wird 5 Stunden dialysirt, dann filtrirt und im Trockenapparat bei niederer Temperatur bis auf wenige Cubikcentimeter concentrirt; davon bekommt die Maus 0,25 subcutan. Sie wird sehr bald soporös, die Athmung verlangsamt, aber keine Krämpfe. Ist auch am nächsten Tage noch afficirt.

Hund No. 28. Schnauz, männlich, Körpergewicht ca. 6 kg.

Eiweissspaltproducte durch Pepsinverdauung und nachfolgende Dialyse gewonnen.

Darstellung des Injectionsmaterials: 50 ccm frisches Eierweiss, 270 ccm dest. Wasser, 180 ccm N/10 HCl, 2 g Pepsin pur. in lamellis Merck. 15 Stunden verdaut. Die Verdauungsflüssigkeit wird in Beuteln 4 Stunden lang dialysirt. Der noch saure Inhalt wird nun neutralisirt und filtrirt, dann im Faust-Heim'schen Apparat zum Syrup eingedunstet. Dieser wird mit ca. 26 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen.

Mittags 1 Uhr 20 ccm intravenös injicirt, N-Gehalt = 0,3 g. Nach ca. 5 Minuten Latenzzeit, in der der Hund reichlich erbrach und Koth absetzte, fängt er an soporös zu werden. Man kann ihn ohne Sträuben auf die Seite legen und er richtet sich nicht wieder auf. Er reagirt zusehends auf Reize weniger. Stellt man ihn nach einiger Zeit auf, so legt er sich wieder hin. Die Temperatur steigt zunächst von 38,2 auf 39 und fällt dann in den nächsten 3 bis 4 Stunden auf 33° ab. Es stellt sich auch Durchfall mit blutigem Stuhl ein. Nach ca. 4 Stunden Exitus.

Bei der **Autopsie** finden sich die Lungen retrahirt. Die Organe ohne makroskopische Veränderungen bis auf den Darm, der analog dem Darmbefund bei Anaphylaxie im duodenalen Theil, im Colon incl. Wurmfortsatz und im Rectum bis zum Anus stark hämorrhagisch afficirt war und allenthalben dysenterische Auflagerungen zeigt. Die unteren Dünndarmpartien sind weniger afficirt.



Seidenpeptonkaninchen No. 3.

10. 3. 10. Kaninchen, 3,450 kg schwer, erhält 0,5 g Seidenpepton in 10 ccm Wasser gelöst und genau neutralisirt intravenös. Keine sichtbare Reaction. Temperatur: Vor der Injection 38,2, steigt sofort an und ist nach 1 Stunde auf 40,4 gestiegen. Dann langsames Absinken. Nach 6 Stunden 38,7, am nächsten Tage wieder 38,2.

21. 3. 10. 12 Uhr 30 Min. 1,0 g Seidenpepton in 7 ccm Wasser genau neutralisirt. Keine sichtbare Reaction. Temperatur vor der Injection 38,5, steigt im Verlaufe von $2^1/_2$ Stunden auf 39,7 und fällt dann nach weiteren 3 Stunden auf 39 ab.

Seidenpeptonkaninchen No. 10.

18. 3. 10. Kaninchen, 2,370 kg schwer, 3 g Seidenpepton (leicht sauer) in 10 ccm Wasser gelöst, intravenös. Keine sichtbare Reaction. Temperatur: Vor der Injection 38,7 steigt langsam und ist nach 48 Stunden 39,2. Dann Abfall. Nach 6 Stunden auf 38,4. Bleibt munter.

Hund, Seidenpepton, No. 14. Fox, männlich, Körpergewicht 5,1 g.

21. 7. 10. Mittags 1 Uhr Injection einer Lösung von 9 g Seidenpepton in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung, gut neutralisirt, intravenös. N-Gehalt = 1,4 g. Der Hund bleibt nach der Injection völlig munter, keine Temperaturbeeinflussung.

Hund, Seidenpepton, No. 22. Fox, männlich, Körpergewicht 5,0 kg.

25. 8. 10. Mittags 1 Uhr Injection einer Lösung von 50 g Seidenpepton in 180 ccm physiologischer Kochsalzlösung, gut neutralisirt, intravenös. N-Gehalt = 7,7 g. Der Hund ist zunächst noch ziemlich munter, ca. 5 Minuten nach beendeter Injection fängt er an eine erhöhte reflectorische Erregbarkeit und motorische Reizerscheinungen zu zeigen, die zunächst in Zittern und leichten krampfartigen Zuckungen der Extremitäten sich kundgaben. Reizt man ihn durch Stoss, so geräth er in leichte Krämpfe und knurrt und bellt stossweise. Der Zustand verschlimmert sich bald. Spontan geräth er von Zeit zu Zeit in einen Krampfzustand clonischer Art, in dem er winselt und bellt. Nach ca. $^1/_2$ Stunde stellen sich tonische und clonische Krämpfe der Nacken-, Rücken- und Extremitätenmusculatur ein. Dazwischen kommen grosse tetanieähnliche Krampfzustände. Die Extremitäten gerathen in äusserste Streckung, der Kopf wird ganz in den Nacken zurückgezogen. Dauer eines solchen Krampfes ca. $^1/_4$—$^1/_2$ Minute. Niemals Erbrechen oder Durchfall. Die Temperatur bleibt sich ziemlich gleich bis 38,2 und 38,5. Nach ca. 1 Stunde stirbt der Hund unter Krampferscheinungen.

Bei der **Autopsie** finden sich keinerlei Besonderheiten. Vor Allem ist der Darm völlig normal und der Darminhalt fest.

Alaninkaninchen No. 12.

18. 3. 10. 13,3 kg schwer, 3 g d-Alanin in 20 ccm Wasser. Keine sichtbare Reaction. Vor der Injection Temperatur 39,1, ist 1 Stunde nach der Injection 38,3.

21. 3. 10. Mittags 12 Uhr 30 Min. intravenöse Injection von 3 g l-Alanin und 15 ccm Wasser, keine sichtbare Reaction, die Temperatur vor der Injection 39, steigt im Verlaufe von $2^1/_2$ Stunden auf 39,9 und fällt im Verlauf von weitere 2 Stunden auf 39,3.

Die Versuche, bei denen wir durch Pepsinverdauung gewonnene Eiweissabbauproducte injicirten, zeigen die bekannte toxische Wirkung, die sich in Temperaturerniedrigung, Krämpfen und Somnolenz äusserten; beim Hunde traten auch die Darmerscheinungen, die wir von der Anaphylaxie her kennen (s. S. 79), ein. Wir haben dort bereits ihre hohe praktische Wichtigkeit hervorgehoben. In



diesen Gemischen erwies sich die Dialyse zur Trennung biologisch differentwirkender Gruppen als geeignet. Dialysirte und bei niederer Temperatur eingeengte Lösungen von Spaltproducten hatten zwar noch ihre temperaturerniedrigende und sopormachende Wirkung beibehalten, die stark krampferregenden Eigenschaften aber verloren.

Bemerkenswerth ist die relative Ungiftigkeit der weit abgebauten Eiweisshydrolyseproducte (Seidenpepton, Aminosäuren). Selbst hohe Dosen werden bei intravenöser Einverleibung fast reactionslos vertragen. Steigert man die Dosis über ein gewisses Maass hinaus, dann treten allerdings Erscheinungen auf, und zwar vornehmlich krampfartige, die wohl lediglich durch osmotische Störungen veranlasst sind.

Da es sich zeigte, dass die Fermente des Handels selbst schon giftig waren, was ja auch von anderer Seite öfter beobachtet wurde, verwandten wir zu weiteren Versuchen frische Fermentsäfte von Pawlow'schen Fistelhunden.

Zunächst handelte es sich darum, die Frage zu entscheiden, ob der frisch gewonnene Fistelsaft in Folge seines Fermentgehaltes beim arteignen Thier, intravenös einverleibt, irgend welche Störungen hervorruft. Dabei zeigte sich, dass sehr grosse Dosen von reinem activirten Pankreassaft ebenso wie Magensaft, der natürlich neutralisirt werden musste, absolut reactionslos vertragen werden. Die Fermente üben also sicher beim arteignen Thier keinerlei pathologische Wirkung aus.

Es wurde nun Eiereiweiss in frischem und frisch coagulirtem Zustande mit verschiedenen Mengen Hundemagensaft versetzt und bei saurer Reaction (ev. nochmaliger Zusatz von Salzsäure und Magensaft) verschieden lang verdaut. Sodann wurde in dünner Schicht gegen fliessendes Wasser und später gegen häufig gewechseltes destillirtes Wasser einige Stunden dialysirt. Die Versuche wurden in der verschiedensten Weise variirt und auch einige Male, neben den Magensaftversuchen, mit tryptischem Ferment durchgeführt. Denn es lag uns daran, die optimalen Bedingungen für das Auftreten jener höhermolekularen Eiweissabbauproducte ausfindig zu machen, deren Wirkung, wenn man sie in grösserer Menge einverleibt, darin besteht, dass sie die für Anaphylaxie so charakteristische Temperaturerniedrigung, den soporösen Zustand und die Athemverlangsamung, verursachen.

In einigen Fällen, wo mit Magensaft verdaut wurde, gelang uns das gut. Brachte man den Inhalt des Dialysators bei niederer Temperatur im Faust-Heim'schen Apparat rasch zur Trockene, so genügte 1 dcg, um eine Maus und 5 g, um einen Hund in den oben charakterisirten Zustand zu versetzen. Die Mäuse gingen schliesslich unter starker Temperaturerniedrigung und Athemstillstand zu Grunde, während der Hund nach einem vorübergehenden soporösen Stadium, an das sich eine stundenlang dauernde Hinfälligkeit anschloss, sich wieder erholte. Die Temperatur zeigte zuerst eine Senkung und dann wieder einen Anstieg. Im Stoffwechsel prägte sich eine deutlich erhöhte Stickstoffausfuhr aus.



Dackel XXVII.

Datum	Gewicht	Urinmenge	N	Bemerkungen
14. 11.	4200	160	1,20	Futter: 20 g Stärke,
15. 11.	4300	140	1,20	20 g Zucker,
16. 11.	4300	160	1,26	20 g Fett,
17. 11.	4300	170	1,12	10 g getrocknetes, pulverisiertes
18. 11.	4300	180	1,02	Pferdefleisch
19. 11.	4300	150	0,98	
20. 11.	4200	360	1,96	5 g Eierweiss-Abbauproduct intravenös = 0,67 g N
21. 11.	4200	190	1,71	
22. 11.	4200	140	1,14	
23. 11.	4200	110	1,00	
24. 11.	4200	149	0,87	
25. 11.	4200	170	1,06	
26. 11.	4200	110	0,96	
27. 11.	4200	140	0,89	

Es gelang uns aber nicht immer, mit verschiedenen Fistelsäften gleich wirksame Präparate bei der Verdauung von Eiweiss zu erzielen; auch mit Pankreassaft konnten wir Producte von der oben beschriebenen Eigenschaften in so grosser Menge nicht gewinnen, dass wir beim Hunde hochgradigere Wirkungen erzielten; bei Mäusen dagegen genügten dazu die erhaltenen Producte.

Es hat demnach den Anschein, als wenn eine ganz bestimmte Abbaustufe höhermolekularer Producte dazu gehöre, um gerade unsere Erscheinungen in reiner Form bei den injicirten Thieren hervorzurufen. Offenbar wird bei diesen stark activen Fermenten das nothwendige Maass des Abbaues sehr schnell überschritten, sodass die an sich wirksamen Producte unter dem andauernden Fermenteinfluss rasch unwirksam werden und sich nicht in der nothwendigen Menge anhäufen. Verdaut man aber nur kurze Zeit, so wird die wirksame Stufe nicht in genügender Menge erreicht. Dass der Pankreassaft noch weniger geeignet zu sein scheint, wie der Magensaft, liegt zweifellos daran, dass er noch schneller zu tiefen Abbaustufen führt.

II. Einmalige und wiederholte Injectionen mit Bakterieneiweissen.

Die Bakterieneiweisse stellen wir uns folgenderweise dar: Eine in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte 24 stündige Agarcultur wurde über eine grosse Schale festen Agars mit Hülfe des Drigalskispatels sorgfältig ausgebreitet. Nach 2 mal 24 stündigem Wachsthum wurde der dicke Rasen mit je 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung in 3 Etappen mit Hülfe einer feinen Platinnadel vorsichtig vom Agar entfernt. Als Ausbeute wurden so ca. 14 ccm einer schleimigen Flüssigkeit gewonnen, zu der so viel Formalin zugesetzt wurde, dass das Ganze eine 1 proz. Formaldehydlösung darstellte. Mit 2,2 ccm Normalnatronlauge versetzt, blieb die Flüssigkeit 2 mal 24 Stunden bei 37°. Die schleimige Masse ist in eine leichter flüssige übergegangen, in der sich die Bacillen mikroskopisch stark gequollen erweisen. Nun wurden 2,2 ccm Normalsalzsäure zugesetzt und, da die Flüssigkeit noch leicht



sauer reagirte, mit einigen Tropfen Normalnatronlauge neutralisirt (Lackmus). Der Gehalt an NaCl entsprach nunmehr ungefähr einer physiologischen Kochsalzlösung.

Um zu beweisen, dass der geringe Formaldehydzusatz zur Abtödtung der Culturen keine gröberen Wirkungen, die die Resultate irgendwie trüben könnten, haben, stellten wir zunächst einige Vorversuche mit verschiedenen Formaldehydlösungen an. Dieselben ergaben eine indifferente Wirkung des Formaldehyds in den angewandten Concentrationen.

Controlversuche mit Formalin.

Hund No. 5. Fox, männlich, Körpergewicht 5,2 kg.

11. 4. 10. Morgens 10 Uhr 10 ccm 2 proc. Formaldehydlösung intravenös. Der Hund schwankte einige Minuten wie betrunken, nach ca. 10 Minuten war er wieder vollkommen normal. Die Temperatur sank von 40 auf 38,7 und erhob sich dann langsam wieder. Irgend welche pathologischen Erscheinungen wurden nicht constatirt.

Kaninchen No. 17. Körpergewicht 2,62 kg.

30. 3. 10. Morgens 10 Uhr 30 Min. 4,5 ccm 1 proc. Formaldehydlösung intravenös. Das Thier zeigt keinerlei sichtbare Reaction. Die Temperatur sank um 1,0°, um dann sofort wieder anzusteigen.

Kaninchen No. 18. Körpergewicht 2,6 kg.

30. 3. 10. Morgens 10 Uhr 30 Min. 4,5 ccm Eiweiss-Formaldehydlösung. Diese war so dargestellt worden: 15 ccm Eierweisslösung, 2,2 ccm Normalnatronlauge, 0,5 ccm 1 proc. Formaldehydlösung, dann mit 2,2 ccm Normalsalzsäure neutralisirt. Das Thier zeigt keinerlei sichtbare Reaction. Die Temperatur sank von 38,9 auf 38,6, um dann auf 39,1 zu steigen.

1. Injection von Colibacilleneiweiss.

Versuche.

Kaninchen, Colibacilleneiweiss No. 21. Körpergewicht 1,82 kg.

10. 4. 10. Morgens 11 Uhr Injection von 1 ccm Colibacillenaufschwemmung, N-Gehalt: 0,00084 g intravenös. Die Aufschwemmung wird wie gewöhnlich dargestellt. Das Kaninchen zeigt keine Erscheinungen.

13. 4. 10. Abends 7 Uhr Injection von 5 ccm Colibacillenaufschwemmung, N-Gehalt: 0,0045 g, intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Nach 2—3 Minuten leichte Krämpfe, grosse Schlaffheit. Das Kaninchen liegt leicht benommen am Boden. Nach ca. $^1/_2$ Stunde erholt es sich wieder. Von da ab vollkommen munter. Die Temperatur fällt etwa $^1/_4$ Stunde nach der Injection jäh ab, von 39,4 auf 37,2 und steigt im Laufe der Nacht wieder auf die normale Höhe.

Kaninchen, Colibacilleneiweiss No. 26. Körpergewicht 1,4 kg.

16. 6. 10. Mittags 1 Uhr 30 Min. 5 ccm Colibacillenaufschwemmung, N-Gehalt: 0,004 g, intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Das Kaninchen ist nach der Injection leicht benommen, erholt sich aber sofort wieder und ist dann völlig munter. Die Temperatur sinkt nach der Injection jäh ab, von 38,7 auf 36,5 und steigt dann im Verlauf einiger Stunden wieder auf die Norm.

Hund, Colibacilleneiweiss No. 24. Dackel, männl., Körpergewicht 10,6 kg.

1.5.10. Morgens 11 Uhr Injection von 5 ccm einer Colibacillenaufschwemmung, N-Gehalt: 0,0045 g, intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Der Hund hat nach einiger Zeit Tenesmus und presst dabei zunächst etwas Stuhl, dann blutig-schleimige Flüssigkeit heraus. Er ist schlapp und

leicht benommen, dann erholt er sich wieder völlig. Die Temperatur steigt im Laufe der nächsten drei Stunden von 39,4 auf 31,7 und fällt dann langsam wieder zur Norm ab.

Hund, Colibacilleneiweiss No. 3. Dackel, männl., Körpergewicht 12,4 kg.

10. 4. 10. Morgens 11 Uhr Injection von 10 ccm einer Colibacillenaufschwemmung, N-Gehalt: 0,0084 g, intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Der Hund zeigte zunächst keine besondere Reaction. Nach ca. 30 bis 45 Minuten dünnflüssige Stuhlentleerung. Dann soporös, Speichelfluss, Bauchkrämpfe. Nach ca. $1^1/_2$ Stunden im Sopor Exitus.

Hund, Colibacilleneiweiss No. 6. Schnauz, männl., Körpergewicht 11,3 kg.

12. 4. 10. Morgens 11 Uhr 45 Min. Injection von 5 ccm einer Colibacillenaufschwemmung, N-Gehalt: 0,0042 g, intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Anfänglich etwas Durchfall und Erbrechen, sonst keinerlei weitere Symptome, der Hund erholt sich schnell. Die Temperatur steigt im Verlauf der nächsten 4 Stunden von 40 auf 42,2 und sinkt dann langsam wieder ab, erreicht aber erst am Tage darauf wieder die Norm.

8. 5. 10. Morgens 12 Uhr 30 Min. nochmals Injection von 5 ccm einer Colibacillenaufschwemmung, N-Gehalt: 0,005 g, intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Der Hund beginnt nach ca. 5 Minuten Stuhl abzusetzen, der mit rothen Blutstropfen vermengt ist. Von da an häufiger Stuhldrang und Absetzen kleiner blutig-schleimiger Massen. Nach ein bis zwei Stunden Erbrechen. Der Stuhldrang hält den ganzen Nachmittag an. Der Hund wird schlapp und reagirt nicht mehr auf Reize. Die Temperatur steigt von 40 akut an auf 41,5 und zeigt dann wieder Tendenz zum Abfall. Um 7 Uhr Abends wird der Hund durch Chloroform getödtet.

Bei der **Autopsie** findet sich der Dickdarm in seiner ganzen Ausdehnung, incl. Wurmfortsatz geröthet und die Schleimhaut mit Hämorrhagien dicht durchsetzt. Der geröthete Dickdarm hebt sich scharf vom Dünndarm ab, der von normal blassem Aussehen und vollkommen frei von Hämorrhagien ist.

Hund, Colibacilleneiweiss No. 11. Dogge, männl. Körpergewicht 10,8 kg (Stoffwechselversuch s. Tabelle S. 89).

30. 5. 10. Morgens 8 Uhr gefüttert. Mittags 12 Uhr 30 Min. Injection von 6 ccm einer Colibacillenaufschwemmung, N-Gehalt: 0,0059 g, intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Der Hund setzt blutigen Stuhl ab und erbricht Mittags reichlich Schleim. Abends ist er wieder ziemlich munter. Die Temperatur steigt von 38,6 auf 40,2 und sinkt dann wieder zur Norm ab. Drei Tage lang erhebliche Steigerung der N-Ausfuhr, am stärksten am 3. Tage, wo sie mehr als das Doppelte der Normalausscheidung beträgt (Curve 6, S. 90).

8. 6. 10. Mittags 1 Uhr 9 ccm einer Colibacillenaufschwemmung, N-Gehalt: 0,0088 g, subcutan. Der Hund setzt einmal breiigen Stuhl ab, ist etwas schlapp, zeigt aber sonst keinerlei Erscheinungen. Sehr intensiver Temperaturanstieg. Geringe Steigerung der N-Ausfuhr mit dem Urin (Curve 6, S. 90).

17. 6. 10. Mittags 1 Uhr 7,0 ccm Colibacillenemulsion. N-Gehalt: 0,005 g, intravenös. Die Aufschwemmung war diesmal im Gegensatz zu sonst statt mit NaOH, mit einer 2proc. Antiforminlösung versetzt. Der Hund bekommt wesentlich mildere Erscheinungen wie früher. Die N-Ausfuhr im Urin ist nur wenig gesteigert.

26. 6. 10. Mittags 1 Uhr 7 ccm Colibacillenemulsion. Diese war wie gewöhnlich hergestellt worden. N-Gehalt: 0,005 g, intravenös. Der Hund zeigt keine weitere Reaction ausser erheblichem Temperaturanstieg und einer geringen Steigerung der N-Ausfuhr in den nächsten 2 Tagen.



Stoffwechselversuch. Colibacillenhund No. 11.

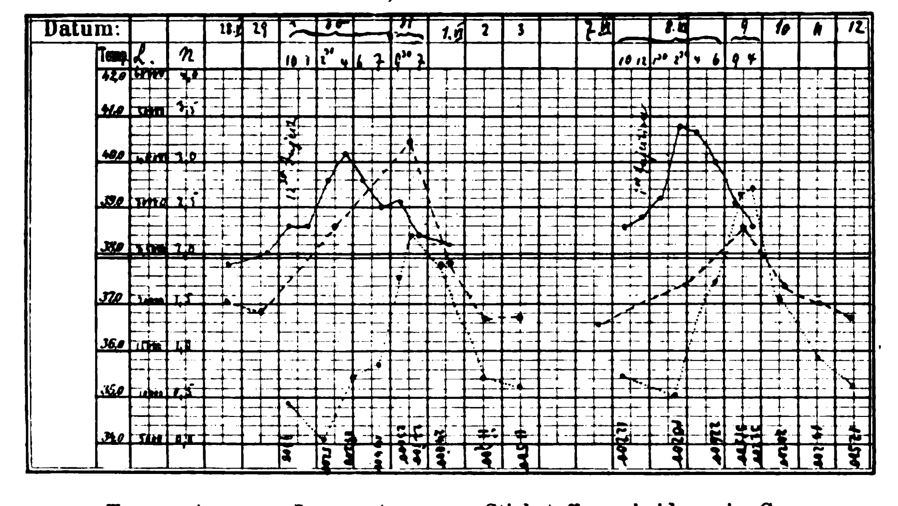
Datum	Körper-gewicht	Urin-menge	N	
26. 5.	10 800	340	1,48	
27. 5.	10 750	270	1.48	
28. 5.	10 800	320	1,54	
29. 5.	10 800	340	1,48	
30. 5.	10 350	490	**2,30**	6 ccm Coli intravenös (0,0059 g N)
31. 5.	10 200	320	**3,25**	
1. 6.	10 300	270	**1,96**	
2. 6.	10 300	260	1,37	
3. 6.	10 400	320	1,37	
4. 6.	10 500	270	1,15	
5. 6.	10 470	380	1,54	
6. 6.	10 500	270	1,57	
7. 6.	10 570	320	1,36	
8. 6.	10 300	210	**1,74**	9 ccm Coli subcutan (0,008 g N)
9. 6.	10 300	340	**2,29**	
10. 6.	10 300	270	1,74	
11. 6.	10 400	270	1,48	
12. 6.	10 460	250	1,36	
13. 6.	10 600	270	1,87	
14. 6.	10 600	270	1,51	
15. 6.	10 600	320	1,74	
16. 6.	10 600	240	1,40	
17. 6.	10 300	280	**2,06**	7 ccm Coli intravenös (0,005 g N)
18. 6.	10 250	290	**1,95**	
19. 6.	10 200	220	1,45	
20. 6.	10 200	270	1,42	
21. 6.	10 200	280	1,48	
22. 6.	10 200	310	1,56	
23. 6.	10 200	310	1,44	
24. 6.	10 200	390	1,21	
25. 6.	10 200	270	1,31	
26. 6.	10 050	340	**2,02**	7 ccm Coli intravenös (0,005 g N)
27. 6.	9 950	280	**2,24**	
28. 6.	10 000	270	1,57	
29. 6.	10 000	370	1,22	
30. 6.	10 051	280	1,54	
1. 7.	10 050	290	1,42	
2. 7.	10 000	270	1,40	
3. 7.	10 050	290	1,42	
4. 7.	9 900	280	1,43	
5. 7.	9 730	240	**2,80**	9 ccm Coli intravenös (0,0072 g N)
6. 7.	9 700	270	**2,68**	
7. 7.	9 700	250	1,45	
8. 7.	9 750	210	1,48	
9. 7.	9 800	240	1,40	
10. 7.	9 850	290	1,45	
11. 7.	9 830	240	1,40	
12. 7.	9 700	290	1,54	1 kl. Agarplatte Coli subcutan
13. 7.	9 630	240	**1,93**	do.
14. 7.	9 750	270	**2,41**	do.
15. 7.	9 700	240	**2,08**	do.
16. 7.	9 800	290	**1,70**	do.
17. 7.	9 800	290	**2,29**	do.
18. 7.	9 900	270	**2,28**	do.
19. 7.	9 900	240	**2,12**	do.
20. 7.	9 900	220	**2,60**	do.
21. 7.	9 650	260	**2,80**	1 kl. Agarplatte Coli intravenös
22. 7.	9 650	210	**1,98**	1 kl. Agarplatte subcutan
23. 7.	9 700	300	**1,78**	do.
24. 7.	9 650	240	**2,06**	do.

Datum	Körper-gewicht	Urin-menge	N	
25. 7.	9 650	270	2,07	1 kl. Agarplatte Coli subcutan
26. 7.	9 610	210	2,14	
27. 7.	9 610	310	1,98	
28. 7.	9 500	320	1,75	
29. 7.	9 400	210	1,87	
30. 7.	9 400	240	1,59	
31. 7.	9 400	290	1,86	
1. 8.	9 350	240	1,82	
2. 8.	9 250	270	1,68	
3. 8.	9 150	230	1,68	
4. 8.	9 200	170	1,77	
5. 8.	9 150	210	1,76	

5. 7. 10. Nachmittags 2 Uhr 9 ccm Colibacillenaufschwemmung. Diese war wie gewöhnlich hergestellt, N-Gehalt: 0,0072 g, intravenös. Erbrechen und leichte Darmerscheinungen. Allgemeinaffection gering und gesteigerte N-Ausfuhr. Mässiger Temperaturanstieg.

Vom 12. bis 25. 7. bekommt der Hund täglich eine kleine Agarplatte Coli, wie gewöhnlich behandelt, subcutan injicirt. Allgemeinreactionen zeigt der Hund nie. Insbesondere zeigte sich, dass durch ein derartiges Vorgehen beim Hunde keine Schädigung des erythropoetischen Systems, die zu anämischen Processen geführt hätte, zu veranlassen ist. Die Temperatur war meist nach der Injection etwas erhöht, doch verwischte sich das Bild, weil er allmählich Neigung zu Abscessbildungen an den Injectionsstellen zeigte. Die N-Ausfuhr war während der ganzen Zeit nur wenig gesteigert und sank nach Aussetzen der Injection sofort wieder auf ein normales Niveau.

Curve 6. Hund, Colibacilleneiweiss No. 11.



—— Temperatur, ······ Leucocyten, ---- Stickstoffausscheidung in Gramm.

Bei diesen Versuchen mit Colibacilleneiweiss fiel uns zunächst eine gewisse Toleranz der Kaninchen bei erstmaliger Injection auf. Hunde waren verhältnismässig empfindlicher. Ob die Ursache dieser Toleranz darin zu suchen ist, dass Kaninchen den Pflanzenfressern zugehören, sei dahingestellt. Bei Hunden ist die schon bei erstmaliger Injection auftretende relativ starke Reaction bemerkenswerth. Es

müssen also bei diesen Thieren zweifellos schon im Normalzustand starke colispaltende Fermente vorhanden sein.

Immerhin gelang es uns ausserdem noch bei Hund No. 6 eine besondere Empfänglichkeit für Colitoxin bei der zweiten Injection in Form einer stärkeren Reaction namentlich von Seiten des Magen-Darmcanals, zu erzeugen.

Ganz im Gegensatz dazu, ist Hund No. 11, der sehr oft mit mässigen Dosen Colitoxin behandelt worden war, in bemerkenswerthem Grade immun geworden, und zwar sind die verschiedenen Symptome bei späteren Injectionen nicht in gleichem Grade verschwunden. Wie bei dem Eiweissimmunhund No. 1 dürften wir es auch hier mit einer Immunität nur gegen gewisse Theile des Giftspectrums zu thun haben, während sich gegen andere Theile eine wesentliche Immunität nicht ausbildet.

Das Krankheitsbild nach parenteraler Colieiweisszufuhr ist im Allgemeinen beim Hunde ein ganz ähnliches, wie wir es bereits von der Wirkung giftiger, parenteral zur Wirkung kommender Eiweissspaltproducte her kennen. Nur genügen bei den Bacterieneiweissen bereits geringste Mengen, um Krankheitseffecte hervorzurufen, wie wir sie bei in vitro hergestellten Eiweissspaltproducten erst nach Einverleibung relativ grosser Mengen sehen. Aus den mannigfachen Veränderungen, wie sie die Temperatur (s. II. Mittheilung), das Blutbild (s. I. Mittheilung), der Allgemeinzustand (Schlaffheit, Sopor, Krämpfe), der Stoffwechsel (starke Erhöhung der Stickstoffausfuhr, Eiweisseinschmelzung) etc. zeigen, sind noch besonders hervorstechend die Erscheinungen am Magendarmkanal, welche ihren höchsten Ausdruck in der Enteritis finden, die durchaus der früher beschriebenen Enteritis anaphylactica gleicht.

2) Injection mit Typhusbacilleneiweiss.

Versuche.

Typhuskaninchen No. 20. Körpergewicht 2,15 kg.

19. 6. 10. Morgens 11 Uhr Injection von 1 ccm Typhuseiweissaufschwemmung (N-Gehalt: 0,00084 g) intravenös. Das Thier zeigt keine besondere Reaction, mit Ausnahme einer spät eintretenden leichten Temperatursteigerung und Leukocytose (24000).

Hund, Typhusbacilleneiweiss No. 20. Schnauz, männlich, Körpergewicht 7,3 kg.

12. 4. 10. Morgens 11 Uhr 45 Min. Injection von 5 ccm einer Typhusbacillenaufschwemmung (N-Gehalt: 0,004 g) intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt.

Zunächst keine besondere Reaction, nach ca. 1 Stunde Speichelfluss, Stuhldrang, später etwas Erbrechen und deutliche Benommenheit, die Temperatur steigt im Verlaufe von 2½ Stunden von 39,3 auf 41,7 und fällt dann bis zum Abend wieder zur Norm ab.

Hund, Typhusbacilleneiweiss No. 21. Fox, männlich, Körpergewicht 10,5 kg.

1. 5. 10. Morgens 11 Uhr 30 Min. 5 ccm einer Typhusaufschwemmung (N-Gehalt: 0,0042 g) intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Nach



einiger Zeit Speichelfluss, Stuhldrang, Durchfälle mit Blut, Erbrechen, Sopor. Die Temperatur zeigt zunächst Tendenz zum Abfall, dann Anstieg um 1,2°. Langdauernde Leukopenie.

Hund, Typhusbacilleneiweiss No. 23. Fox, männlich, Körpergewicht 5,2 kg.

13. 4. 10. 12 Uhr Injection von 5 ccm einer Typhusbacillenaufschwemmung (N-Gehalt: 0,0042 g) intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt.

Nach ca. 15 Min. dünne blutige Stühle. Nach etwa 2 Stunden wird der Hund benommen, es treten clonische Krämpfe auf, dazwischen Tretbewegungen, wie bei Hund 4, Speichelfluss. Die Temperatur sank acut ab von 40,4 auf 38,2 und darunter. Nach $2^1/_4$ Stunden unter Krämpfen Exitus.

Bei der **Autopsie** findet sich der Dickdarm von der Ileocoecalklappe aus abwärts durchsetzt mit zahlreichen Blutungen, stark geröthet und enthält blutig serösen Inhalt. Auch der Dünndarm ist in erheblichem Grade afficirt.

Hund, Typhusbacilleneiweiss No. 22. Fox, männlich, Körpergewicht 5,1 kg.

29. 7. 10. Mittags 1 Uhr 30 Min. Injection von 8 ccm einer Typhusaufschwemmung (N-Gehalt: 0,0078 g) intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt.

Sofort nach der Injection keine besonderen Erscheinungen, nur etwas Speichelfluss und etwas später Erbrechen von grossen Mengen. Nach 1 Stunde ist der Hund benommen, es erfolgen dünne Stühle mit etwas Blut gemischt und andauerndes Erbrechen. Die Temperatur sank sofort von 39 unter 38 ab. Unter diesen Symptomen tritt nach $1^3/_4$ Stunden unter Collaps der Tod ein.

Bei der **Autopsie** findet sich hochgradige Hyperämie der Darmschleimhaut, namentlich in den unteren Partien des Dünndarmes; hier finden sich zahlreiche Hämorrhagien in der Submucosa. Die Plaques sind gequollen und heben sich als grauweisse Partien von der umgebenden, tief dunkelroth gefärbten Schleimhaut ab. Allenthalben finden sich dysenterische Auflagerungen.

Hund, Typhusbacilleneiweiss No. 4. Fox, männlich, Körpergewicht 10 kg.

10. 4. 10. Vormittags 11 Uhr 10 ccm einer Typhusaufschwemmung (N-Gehalt: 0,0084 g) intravenös. Sofort nach der Injection schwer soporöser Zustand, Der Hund liegt reactionslos ausgestreckt. Athmung 40 in der Minute, starker Speichelfluss, nach ca. 10 Minuten bis $^1/_4$ Stunde Brechreiz und Entleerung dünnflüssigen, blutigen Stuhls. In diesem Zustand liegt der Hund den ganzen Nachmittag. Am nächsten Tage dauert der soporöse Zustand an, hin und wieder activer Lagewechsel, dazwischen motorische Reizerscheinungen, aber scheinbar ohne Bewusstsein, geschlossene Augen, frisst nicht

Am 12. 4. im Sopor Exitus Morgens gegen 10 Uhr.

Die Temperatur zeigt beständig Tendenz zum Abfall. In der Nacht vom 2. zum 3. Tag jäher Abfall von 38,8 auf 36,6.

Hund, Typhusbacilleneiweiss No. 8. Fox, männlich, Körpergewicht 8,6 kg. Stoffwechselhund. (Siehe Tabelle S. 93.)

1. 5. 10. Morgens 11 Uhr 30 Min. 5 ccm einer Typhusaufschwemmung (N-Gehalt: 0,005 g) intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt worden.

Nach kurzer Zeit Diarrhoe und Erbrechen. Nach ca. $^1/_2$ Stunde ist der Hund schwer afficirt, liegt somnolent da und reagirt auf keine äusseren Reize. Allmählich erholt er sich etwas, ist aber den ganzen Nachmittag schlapp.

Vom 13. 7. ab wird der Hund im Stoffwechselversuch gehalten. Körpergew. 8,05 kg.

16. 7. 10. Morgens 10 Uhr 45 Min. Injection von 6 ccm einer Typhusbacillenaufschwemmung (N-Gehalt: 0,0072 g) intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt.

Curve 7. Fox No. 4.

— Temperatur, ······ Leucocyten, ---- Stickstoffausfuhr in Gramm.

Die Erscheinungen sind den früheren ähnlich, nur etwas geringer. Die Temperatur hält sich zunächst auf demselben Niveau und steigt dann von 38,7 auf 40,6, um langsam wieder zu fallen und am nächsten Tage wieder die Norm zu erreichen. Die N-Ausfuhr steigert sich am Tage nach der Injection auf das Doppelte und hält sich auch am dritten Tage noch auf dieser Höhe, um dann langsam wieder zu fallen. Der Hund ist noch mehrere Tage afficirt und frisst schlecht.

29. 7. 10. Mittags 1 Uhr Injection von 10 ccm einer Typhusaufschwemmung (N-Gehalt: 0,0098 g) intravenös. Der Hund bekommt sofort einen Collaps und geht zu Grunde.

Fox No. 8.

Datum	Körper-gewicht	Urin-menge	N	
13. 7.	8050	280	1,93	
14. 7.	8050	230	1,51	
15. 7.	8100	210	1,54	
16. 7.	7600	250	1,54	6½ ccm Typhus = 7,2 mg N
17. 7.	7300	190	3,50	
18. 7.	7100	210	3,39	
19. 7.	6800	210	2,24	Schlecht gefressen
20. 7.	7100	175	2,18	Schlecht gefressen
21. 7.	7100	140	1,60	Hungert
22. 7.	7000	210	2,10	Hungert
23. 7.	6800	120	1,62	Frisst wieder
24. 7.	6500	140	2,12	
25. 7.	6300	130	2,68	
27. 7.	6000	140	1,98	
28. 7.	5900	110	1,79	
29. 7.	—	—	—	Injection von 10 ccm Typhus

Hund, Typhusbacilleneiweiss No. 17. Schnauz, männlich, Körpergewicht 10,2 kg.

4. 8. 10. Morgens 11 Uhr 30 Min. Injection von 6 ccm einer Typhusbacillenaufschwemmung (N-Gehalt: 0,005 g) intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt.

Der Hund zeigt zunächst keine besonderen Erscheinungen, nach ca. 1 bis 2 Stunden beginnt er zu erbrechen und hat Durchfälle, die z. Th. mit Blut vermischt sind. Mattigkeit. Die Temperatur zeigt in den nächsten 6 Stunden Tendenz zum Abfall und steigt dann langsam etwas über die Norm an. Am nächsten Tage ist er wieder ganz munter.

17. 8. 10. Mittags 12 Uhr Injection von 6 ccm cytolysirtem Typhusbacilleneiweiss intravenös. Dieses war wie folgt hergestellt: Eine 2mal 24 Stunden reichlich allenthalben bewachsene grosse Kolle'sche Schale wird mit Hülfe eines dünnen Platindrahtes und unter Spülen mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung von dem Kulturrasen befreit. Es wird dann 1 ccm specifisches Typhusserum und 8 ccm frisches Complementserum (Meerschweinchen) dazugegeben und 15 Stunden lang in den Brutschrank gestellt.

Das Thier zeigt zunächst keine besondere Erscheinungen. Nach 1 bis 2 Stunden Magen-Darmerscheinungen, Durchfälle mit Blut vermischt und Erbrechen. Mattigkeit. Die Temperatur steigt von 38,6 im Laufe von 3 Stunden auf 40,3 und fällt dann allmählich wieder ab bis zur Norm, die am nächsten Tage wieder erreicht ist. Am Tage nach der Injection sehr hohe Leukocytose, der Hund ist aber völlig wohl und frisst reichlich.

Die Versuche mit Typhusbacilleneiweiss ergeben Resultate, die sich in weitem Maasse mit den bei Colibacilleneiweissinjectionen gewonnenen decken.

Immerhin bestehen einige Differenzen. So ist besonders die in der I. Mittheilung bereits beschriebene Wirkung auf das Blutbild zu erwähnen: Während Coliinjectionen einen ziemlich acuten Anstieg der Leukocytenzahl veranlasste, rief Typhuseiweiss zunächst eine langdauernde Leukopenie, und erst viele Stunden später eine Leukocytose hervor. Es liegt nahe, in dieser besonders hervortretenden Wirkung auf das myeloide System durch das Typhuseiweiss einen der Gründe für die Verschiedenheit der Infectiosität von Coli und Typhus zu vermuthen. Es ist auch nach unseren Versuchen das Typhuseiweiss viel aggressiver als das Colieiweiss, und man kann sich vorstellen, dass die Leukocyten und damit die von ihnen producirten Schutzstoffe beim Typhus bedeutend mehr in Mitleidenschaft gezogen werden, so dass das Eindringen der Bacillen erleichtert ist. Die von Kruse und in letzter Zeit vor Allem von Bail geförderten Aggressinstudien sind also mit unseren Versuchen gut vereinbar.

Auch die Temperatur zeigt gewisse kleine Unterschiede (s. II. Mittheilung).

Nach unseren ersten Versuchen schienen ferner die pathologischen Erscheinungen im Darmkanal verschieden localisirt zu sein. Doch verwischten sich in den späteren Versuchen diese Unterschiede vielfach.

Wesentliche Differenzen zwischen der Wirkung des wie gewöhnlich mit wenig Alkali hergestellten Typhusbacilleneiweisses und des mit frischem Meerschweinchenserum cytolisirten liessen sich nicht feststellen.

Im Allgemeinen scheinen die Bacillen der Coligruppe an und für sich schon leicht im Blutkreislaufe des Hundes von den Fermenten angreifbar zu sein. Es besteht hier ein scharfer Unterschied gegenüber



den Tuberkelbacillen, welche sehr viel stärker wirken, wenn man sie im Reagensglase vorher mit frischem Meerschweinchenserum andaut (s. darüber S. 98).

3. Injection von Staphylokokken- und Friedländerbacilleneiweiss.

Versuche.

Hund, Staphylokokkeneiweiss (Staphylococcus pyogenes aureus) **No. 16.** Fox, männlich, 4,55 kg.

22. 7. 10. Mittags 1 Uhr Injection von 5 ccm Staphylokokkenaufschwemmung, N-Gehalt 0,006 g, intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Sofort nach der Injection Speichelfluss und Absetzen fester Fäces. Die Athmung wird acut unregelmässig, während das Herz weiter schlägt. Im Athemstillstand Exitus.

Hund, Staphylokokkeneiweiss No. 25. Fox, männl. Körpergewicht 10,5 kg.

30. 7. 10. Morges 12 Uhr 45 Min. 8 ccm einer Staphylokokkenaufschwemmung, N-Gehalt 0,007 g, intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Der Hund zeigte keine äusseren Erscheinungen, die Temperatur stieg sofort von 38 auf 39,7, um dann langsam zu fallen und am nächsten Tage ihr früheres Niveau wieder zu erreichen.

Hund, Staphylokokkeneiweiss No.18. Fox, männl. Körpergewicht 6,3 kg.

4. 8. 11 Uhr 15 Min. 4 ccm einer Staphylokokkenaufschwemmung, N-Gehalt 0,004 g, intravenös. Die Aufschwemmung war wie gewöhnlich hergestellt. Sofort nach der Injection ist der Hund schwer afficirt, die Athmung steht still, auf künstliche Athmung kommt sie wieder in Gang. Der Hund bleibt jedoch längere Zeit schlapp, später erbricht er einmal, hat aber keinen Durchfall. Nach einigen Stunden ist er wieder normal. Die Temperatur steigt in den nächsten zwei Stunden jäh an um $3,1^0$ (von 38,5 bis 41,6) und sinkt dann allmählich wieder herab, um am nächsten Tage wieder die normale Höhe zu erreichen.

Kaninchen, Friedländerbacilleneiweiss No. 15. Körpergewicht 2,17 kg.

22. 3. 10. Morgens 12 Uhr Injection von 1 ccm einer Friedländereiweissaufschwemmung, N-Gehalt 0,0014, intravenös. Das injicirte Kaninchen zeigte keine sichtbare Reaction. Temperatur: Bei der Injection 38,2, ist nach einer Stunde auf 38,5, nach zwei auf 38,7, nach drei auf 39,4, nach 5 Stunden auf 39,7 gestiegen und fällt dann im Verlaufe von zwei Stunden auf 38,7 ab.

Kaninchen, Friedländerbacilleneiweiss No. 16. Körpergewicht 2,67 kg.

23. 3. 10. Morgens 12 Uhr 45 Min. Injection von 4,5 ccm der Friedländer-Eiweissaufschwemmung, N-Gehalt 0,006 g, intravenös. Das injicirte Kaninchen zeigt zunächst keine sichtbare Reaction. Die Temperatur steigt in der nächsten Stunde um $0,6^0$ an, um dann von 39,3 rasch unter 38 abzusinken. $1^3/_4$ Stunden nach der Injection Exitus unter Krämpfen.

Hund, Pneumobacillus Friedländer No. 12. Schnauz, Körpergewicht 6,65 kg.

23. 3. 10. 4,0 ccm einer Friedländereiweissaufschwemmung, N-Gehalt 0,0054 g, intravenös. Der Hund zeigt keine sichtbare Reaction, die Temperatur steigt sofort im Verlauf der nächsten halben Stunde von 39,2 auf 40,5, nach $2^1/_2$ Stunden bis auf 41,5 und fällt dann wieder zur Norm ab, welche Abends bereits erreicht ist. Zugleich mit der Temperatursteigerung setzt eine Leukocytose ein.



In den Versuchen dieser Gruppe fiel uns das relativ geringe Befallensein des Magen-Darmtractus auf. Das Staphylokokkeneiweiss verursachte eine enorme Temperatursteigerung und wirkte ausserordentlich stark auf die Athmung.

Somit bestehen zwischen den Erscheinungen, die durch diese Bakterieneiweisse hervorgerufen werden, und den durch die Coligruppe verursachten, entschiedene Differenzen. Bei letzteren stehen ja die Enteritis anaphylactica und überhaupt die Erscheinungen von Seiten des Magendarmcanals im Vordergrunde des Krankheitsbildes. Auch Heubner und Fornet berichten über Beobachtungen, aus denen eine verschiedene Wirksamkeit gewisser Bakterieneiweisse hervorgeht[1]).

4. Injection von Tuberkelbacilleneiweiss, von in vitro mit Serum präparirten Tuberkelbacillen und von Tuberculin.

Versuche.

Hund, Tuberkelbacilleneiweiss No. 27. Fox, männlich, Körpergewicht ca. 5 kg.

8. 8. 10. Morgens 10 Uhr Injection von 0,015 g zwischen Fliesspapier getrockneter Tuberkelbacillen, wie gewöhnlich mit Normalnatronlauge behandelt und ca. 10 Stunden im Brutschrank gehalten, nach der Neutralisation in eine Beinvene injicirt. Das Thier zeigt **nach der Injection keinerlei äussere Reaction und bleibt völlig munter.** Dagegen stellt sich später eine Miliartuberculose ein. Getödtet am 25. 8. 10.

Bei der **Autopsie** finden sich allenthalben in der Lunge miliare Knötchen, ebenso in der Niere. Bei der histologischen Untersuchung der Lunge sieht man im Gewebe zerstreut sehr zahlreiche tuberculöse Herde, z. Th. im interstitiellen Gewebe gelegen, z. Th. in den Interalveolärsepten. Das Lungengewebe im Ganzen sonst unverändert, nur dann und wann finden sich Exsudationserscheinungen in den Alveolen. Zu einer Verkäsung in den tuberculösen Herden ist es noch nicht gekommen. In der Niere bestehen die Knötchen in der Hauptsache aus Lymphoidzellen. In einem mit 20 proc. Antiformin aufgelösten Lungenstückchen wurden spärlich Tuberkelbacillen gefunden.

Hund, Tuberkelbacillenendotoxin No. 26. Pintscher, Körpergewicht ca. 6 kg.

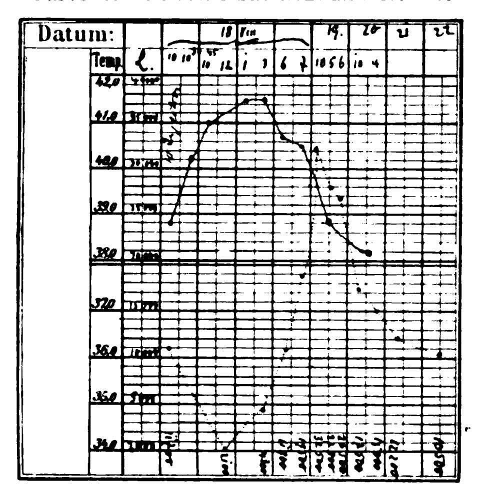
18. 8. 10. Morgens 10 Uhr. Injection von Tuberkelbacillenendotoxin. Dasselbe war so hergestellt worden: 0,2 g getrocknete und zerriebene Tuberkelbacillen (Höchst) werden mit 1 ccm spezifischem Serum (Höchst) und 2 ccm frischem Meerschweinchencomplement 10 Stunden im Brutschrank verdaut und die Hälfte in die Ohrvene injicirt (aus besonderen Gründen wurde die Menge des Tuberkelbacilleneiweisses hier sehr hoch genommen).

Der Hund wird nach ca. 5 Minuten stark somnolent, bleibt, auf die Seite gelegt, liegen und reagirt auf Reize schlecht. In den nächsten Stunden dauert die Benommenheit an. Die Temperatur steigt von 39,5 auf 41,5. Starke Leukopenie (2000). Die Temperatur sinkt dann langsam bis zum nächsten Tage wieder auf die Norm. Anfänglich einmal Erbrechen und fester Stuhl, kein blutiger Durchfall, keine weiteren Darmerscheinungen. Am nächsten Tage ist der Hund wieder wohl (Curve 8 S. 97).

---

1) Fornet und Heubner, Versuche über die Entstehung des Sepsins. II. Mittheil. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1911. Bd. 65. S. 443.

Curve 8. Tuberkelbacillenhund No. 26.



— Temperatur, ········ Leukocyten.

Hund, Tuberkelbacillenendotoxin No. 19. Dogge, männlich, Körpergewicht 9,35 kg. Stoffwechselhund.

6. 8. 10. Morgens 8 Uhr gefüttert. Mittags 12 Uhr Injection einer Tuberkelbacillenendotoxinlösung. Diese war so hergestellt: 0,01 g zwischen Fliesspapier getrocknete Tuberkelbacillen von einer Kartoffelkultur wurden mit 0,1 g Immunserum Höchst und 0,5 Meerschweinchencomplementserum 20 Stunden lang bei 37° verdaut. In 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, wurde das cytolysirte Eiweiss intravenös injicirt.

Der Hund reagirt bald nach der Injection mit Erbrechen kotiger Massen. Er wird dann schnell sehr schlapp und deutlich ausgesprochen soporös. Stellt man ihn auf die Beine, so sinkt er sofort wieder zusammen. Nach ca. $^1/_2$ Stunde erholt er sich wieder etwas, er bleibt aber auch weiterhin noch recht matt. Keine Darmerscheinungen.

Die Temperatur steigt von 37,3 auf 39,1 und sinkt dann wieder zur Norm zurück. Die N-Ausfuhr im Urin war die nächsten zwei Tage etwas gesteigert, dasselbe gilt für die Allantoin- und Purinkörperausfuhr, der Hund frass aber gut durch. Später erwirbt er in Folge der Injection eine Miliartuberculose.

Datum	Gewicht	Urinmenge	Gesammt-N	Allantoin-N	Purinkörper-N	
1910						
1. 8.	9350	240	1,82	—	—	
2. 8.	9250	270	1,68	—	—	
3. 8.	9150	230	1,68	—	—	
4. 8.	9200	170	1,77	0,225	0,007	
5. 8.	9150	210	1,76	0,216	0,008	
6. 8.	8900	390	**2,39**	**0,258**	**0,018**	Tuberkelbacillenendotoxin
7. 8.	8850	190	**1,96**	**0,251**	0,008	
8. 8.	8900	180	**1,96**	**0,249**	0,004	
9. 8.	8900	170	1,74	0,247	0,004	
10. 8.	8900	200	1,65	—	—	
11. 8.	8900	270	1,80	—	—	
12. 8.	8900	240	1,76	—	—	
13. 8.	8700	490	**3,44**	—	—	
14. 8.	8600	270	**3,66**	—	—	Inject. getrockn. Tbc.
15. 8.	8600	190	2,64	—	—	
16. 8.	8500	160	2,52	—	—	
17. 8.	8500	210	2,96	—	—	



13. 8. 10. Morgens 8 Uhr gefüttert. 12 Uhr Injection von 0,1 g zerriebener Tuberkelbacillen (Höchst).

Der Hund zeigt nach der Injection keinerlei Symptome, er ist durchaus munter. Dagegen reagirt er später mit starker Temperatursteigerung und einer sehr intensiv erhöhten N-Ausfuhr, die von da ab dauernd bleibt. Das Ganze macht den Eindruck einer Tuberculinreaction bei dem nach der ersten Injection etwas tuberculös gewordenen Thier.

Tuberculinratte No. 1.

18. 3. 10. 10 Uhr 25 a. m. 3 ccm Tuberculin subcutan, keine besondere Wirkung. 10 Uhr 50 Min. 2 ccm in die Schwanzvene, keine besondere Wirkung, 11 Uhr 50 Min. nochmals 2 ccm in die Schwanzvene. Das Thier wird nach 15 Minuten benommen, sodass es sich auf die Seite legen lässt. Die Temperatur geht auf 33° herunter. Im Laufe des Nachmittags fällt die Temperatur auf 28°. In der Nacht Exitus.

Tuberculinkaninchen No. 2.

18. 3. 10. Kaninchen erhält 6 ccm Tuberculin, N-Gehalt 0,16 g, intravenös. Sofort nach der Injection Streckkrämpfe und bald darauf Exitus.

Tuberculinkaninchen No. 1.

10. 3. 10. Kaninchen, 1950 g schwer, bekommt 2 ccm Tuberculin, N-Gehalt 0,055 g, intravenös. Keine besondere Wirkung auf das Allgemeinbefinden. Temperatur: Vor der Injection 38,2. Nach 4 Stunden 38,9. Die Temperatur hält sich die nächsten 4 Stunden auf 38,9 und sinkt in der Nacht wenig ab, auf 38,5.

21. 3. 10. 12 Uhr 30 Min. 4,0 g Alttuberculin intravenös, keine sichtbare Reaction. Temperatur vor der Injection 39, steigt im Verlauf von $4^1/_2$ Stunden auf 40 und fällt nach weiteren $2^1/_2$ Stunden auf 39,6, am nächsten Tage 38,2.

Tuberculinhund No. 1.

10. 1. 10. 18 ccm Alttuberculin, N-Gehalt 2,74 pCt., subcutan in kleineren Dosen im Verlauf einer Stunde ohne irgend welche Reaction der Temperatur und des Allgemeinbefindens. Darauf 10 ccm Neutuberculin intraperitoneal ohne jedwede Reaction.

3. 3. 10. 5 ccm Alttuberculin, N-Gehalt 0,14 g, intraperitoneal. Wiederum keine Temperaturveränderung und keine sonstige Reaction.

8. 3. 10. 5 ccm Alttuberculin, N-Gehalt 0,14 g, intravenös. Allgemeinbefinden nicht sichtbar verändert. Temperatur vor der Injection 39,6, steigt stark an und ist eine Stunde danach 41,1, dann langsamer Abfall, sodass Abends 6 Uhr wieder 39,6 erreicht ist.

Diese Versuche, die wir bereits im August 1910 anstellten, und über die wir schon mehrfach vor Friedberger's einschlägigen Versuchen berichteten[1]), sind entschieden von Interesse. Zunächst geht aus ihnen hervor, dass der normale Organismus des Hundes sich nach intravenösen Injectionen von frisch gezüchteten Tuberkelbacillen und auch von Tuberculin reactionslos verhält. Ganz anders, wenn die Tuberkelbacillen vorher mit Serum bei 37° digerirt worden sind. Dann wurden unsere Hunde sehr afficirt. Sie wurden stark somnolent, bekamen Fieber und

1) Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 34 und Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffw. 1910. No. 17.



Leukopenie, der Stickstoffumsatz wurde erhöht, ebenso die Allantoin- und Purinkörperausscheidung; erst nach längerer Zeit erholten sich die Thiere wieder.

Offenbar werden die intravenös einverleibten Tuberkelbacillen in der Blutbahn des normalen Hundes nur langsam abgebaut ganz im Gegensatz zu den Vertretern der Coligruppe, auf die der Organismus sofort mit den heftigsten Erscheinungen reagirt. Die schwer aufschliessbaren Tuberkelbacillen bedürfen einer längeren Vorbehandlung in vitro bei 37°, damit primär toxisch wirkende Spaltproducte auftreten. Auch die Allgemeinsymptome zeigen bemerkenswerthe Differenzen von denen, die durch andere Bakterieneiweisse hervorgerufen werden. So fehlen auch hier, im Gegensatz zu den Bakterien der Coligruppe, die Magendarmerscheinungen.

Schluss.

Es war von hohem Interesse, die einzelnen Symptome zueinander in Beziehung zu setzen. Wir zeichneten deshalb die Curven der Temperatur, der Leukocytenwerthe und der Stickstoffausfuhr übereinander. Dabei zeigte es sich, dass wir in der Verfolgung der Leukocytenwerthe und des Stickstoffwechsels einen viel weitgehenderen Einblick in die Gesammtschädigung des Organismus erhalten als durch die Messung der Temperatur. Das letztere Kriterium, welches ja zweifellos am bequemsten zu verfolgen ist, wird ja bekanntlich allgemein als wichtigstes Symptom der Anaphylaxie angesehen. Man sieht aber z. B. bei dem Curvenablauf der zweiten Injection von Hund XV, dass einer nur relativ geringen Schwankung der Temperatur eine enorme und langanhaltende Steigerung des Stickstoffhaushaltes und der Leukocythenwerthe neben intensivster Alteration des Allgemeinbefindens entspricht. Die Leukocytensteigerung überdauert in diesem Fall die Temperatursteigerung mehr wie einen Tag, die Steigerung des Stoffwechsels beinahe vier Tage. Einem Temperatursturz entspricht in der Regel ein Absturz der Leukocytenzahl. Doch kann ein sehr intensiver und jäher Abfall der Leukocytenwerthe mit höchster Temperatursteigerung einhergehen. Ein typisches Beispiel hierfür ist Tuberkelbacillenhund No. 26 (Curve 8, S. 97), bei dem eine Temperatursteigerung von 41° und darüber mit einer höchstgradigen Leukocytose von 2100 zeitlich zusammenfällt. Eine ähnliche Erscheinung zeigt Typhusbacillenhund No. 8 (s. Curve 7, S. 93). Ueberhaupt stellt sich die Leukocytose in der Regel später als die Temperatursteigerung ein.

Das verschiedene Verhalten dieser Factoren zeigt, dass man nur durch das Studium der Affection der verschiedensten Organsysteme und durch Heranziehen möglichst vieler Kriterien einen umfassenden Einblick in die mannigfachen Vorgänge gewinnt, welche bei einmaliger oder wiederholter parenteraler Verdauung von Eiweiss sich abspielen.

Es treten bei der parenteralen Verdauung von Eiweisskörpern verschiedener Structur ganz differente Abbauproducte auf, deren Wirkung auf den Organismus sich in verschiedener Weise



zu äussern vermag. Dadurch wird das Krankheitsbild im einzelnen Fall modificirt. Eine Beziehung einzelner Symptome zu chemisch charakterisirbaren Stoffen ist das Ziel unserer Forschung[1]).

Um dieses Ziel zu erreichen, darf man freilich nicht mit chemisch schlecht charakterisirbaren Complexen arbeiten wie z. B. Bakterien. Man muss vielmehr Eiweissbausteine resp. Abbauproducte heranziehen, welche chemisch definirbar oder wenigstens einer chemischen Charakterisirung zugänglich sind.

Wir haben deshalb eine grössere Reihe derartiger Producte untersucht[1]) und fanden, dass Peptone, welche wesentlich oder vollständig aus Monoaminosäuren bestehen wie z. B. Peptone aus Seide, Casein, Rosshaar, Edestin in ihrer Wirkung auf den Organismus völlig indifferent waren. Dagegen zeichneten sich die diaminosäurereichen Paarlinge zusammengesetzter Eiweisskörper, die Histone und Protamine, bei parenteraler Einverleibung durch ihre intensive Giftwirkung aus, was um so interessanter ist, als derartige diaminosäurereiche Complexe nach den Untersuchungen von Ruppel u. A. auch in den Bakterienleibern eine grössere Rolle spielen. Hervorzuheben ist es, dass bei manchen dieser diaminosäurereichen Paarlinge ein Phänomen zur Beobachtung kam, das wir schon früher gesehen hatten, wenn wir Pflanzenfresser zu Immunisirungszwecken mit grösseren Mengen von Bakterieneinweiss subcutan oder intraperitoneal injicirt hatten: die Thiere frassen dann schlecht, magerten ab und gingen schliesslich kachektisch zu Grunde.

Das unveränderte native Eiweiss hat keinerlei ausgesprochene Wirkung auf den Organismus. Erst das Auftreten von Spaltproducten bei beginnendem Abbau führt zu pathologischen Processen.

Umgekehrt gelang es uns, giftige Abbaustufen dadurch zu entgiften, dass wir sie an ungiftiges Eiweiss kuppelten. Hierher gehört auch unsere Beobachtung, dass das Histon, während es im freien Zustand eine hochgradige Giftwirkung bei parenteraler Verabreichung entfaltet, in gebundenem Zustand als Nucleohiston in grossen Dosen reactionslos vertragen wird.

a) Histon: 0,3 g wurden in 15 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure gelöst und von Spuren ungelöstem abcentrifugirt.

Versuch 1. Ein Meerschweinchen von 300 g bekommt 2,5 ccm = 0,05 g Histon intravenös. Exitus sofort unter Krämpfen; bei der Section Lungenblähung.

Versuch 2. Ein zweites Thier von 410 g bekommt 1 ccm = 0,02 g Histon intravenös. Nach 1 Minute Exitus unter Krämpfen. Lungenblähung.

Versuch 3. Ein drittes Thier von 352 g bekommt 0,5 ccm = 0,01 g Histon. Die Temperatur fällt von 39 auf 35°; nach $^1/_2$ Stunde erholt sich das Thier allmählich wieder.

1) Münchener med. Wochenschr. I.—IV. Mitth. 1910. No. 34. 1911. No. 16. 1912. No. 2. 1912. Mai.



Versuch 4. Ein viertes Thier bekommt als Controlthier 2,5 ccm $^{2}/_{10}$ Normalsalzsäure. Das Thier bleibt munter, die Temperatur sinkt nicht.

b) Künstliches Nucleohiston nach dem Vorgange von Lilienfeld: 0,1 g Nucleinsäure und 0,1 g Histon werden beide für sich in Normalnatronlage gelöst und filtrirt. Die klaren Filtrate werden zusammengegossen und neutralisirt. Es resultirt ein voluminöser Niederschlag. Derselbe wird filtrirt; das Filtrat ist nahezu biuretfrei. Der Niederschlag wird mit destillirtem Wasser gewaschen, in 2 ccm $^{2}/_{10}$ Natronlauge gelöst und auf das doppelte Volum mit physiologischer Kochsalzlösung gebracht.

Versuch 4. 2 ccm dieser Lösung wurden einem Meerschweinchen von 300 g intravenös injicirt. Das Thier zeigt keinerlei Reaction.

c) Natives Nucleohiston aus Thymusdrüse.

Versuch 5. 0,15 g werden in 3 ccm $^{2}/_{10}$ Natronlauge und 1 ccm H_2O gelöst. Die milchig getrübte Flüssigkeit wurde einem Meerschweinchen von 300 g intravenös injicirt. Das Thier bleibt völlig munter.

Hier liegt also eine interessante Art der Entgiftung von Eiweissspaltproducten vor. Aehnliche Erscheinungen haben wir mittlerweile auch für das Globin und Hämoglobin nachweisen können[1]. Es ist anzunehmen, dass solche Vorgänge auch im lebenden Organismus eine recht bedeutsame Rolle spielen. Die Entgiftung kann also nach zwei Richtungen geschehen: durch Kuppelung einerseits oder durch Abbau zu unschädlichen Spaltproducten. Die neueren Untersuchungen zeigen indessen, dass Abbau nicht immer gleichbedeutend mit Entgiftung ist. Denn die niedersten Spaltproducte des Eiweisses, die Aminosäuren, können unter gewissen Umständen weitere Veränderungen erleiden, welche zu ausserordentlich giftigen Abbaustufen führen, wie u. a. die Untersuchung der Amine zeigte. Ein besonders interessantes Beispiel giebt das Histidin, aus dem das β-Imidazolyläthylamin entsteht, welches nach den Studien von Barger und Dale, Biedl und Kraus, Schittenhelm und Weichardt u. a. die Erscheinungen der sogenannten Anaphylaxie in deutlicher Ausbildung im Thierversuch verursacht.

Der Begriff der Anaphylaxie hat durch die Identificirung mit der parenteralen Verdauung seine Besonderheit verloren. Als einziges Kriterium für sie bleibt eigentlich nur die Beobachtung der gesteigerten Empfindlichkeit bei wiederholter Injection. Wenn bei der Vielheit der Eiweissgifte nur ein bestimmter Symptomencomplex als maassgebend hingestellt wird, so entspricht das nach unseren Ausführungen nicht den thatsächlichen Verhältnissen. Das Studium der Anaphylaxie erweitert sich endlich zu einem Studium der Pathologie des Eiweissstoffwechsels, in dessen intermediäre Stufen wir erst langsam durch die Entwicklung unserer Kenntnisse vom Eiweissmolekül einzudringen vermögen.

1) Münchener med. Wochenschr. IV. Mitth. 1912 Mai u. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1912.



VI.

Aus dem Laboratorium der Erlanger medicinischen Klinik.

Ueber den Einfluss der Jodirung auf das biologische Verhalten der Eiweisskörper.[1])

Von

A. Schittenhelm und **H. Ströbel.**

Obermayer und Pick[2]) kamen in ihrer bekannten Arbeit, in der sie die Bildung von Immunpräcipitinen durch chemisch veränderte Eiweisskörper studirten, auf Grund ihrer Versuche zu dem Schlusse, dass bei dem Eintritt der Jodgruppe in das Eiweiss dieses derartige Veränderungen durchmacht, dass mit einem Schlage die Artspecifität des Eiweisses verschwunden ist. Der Verlust der Artspecifität betrifft aber nicht allein weit voneinander in der Thierreihe abliegende Eiweissarten, sondern auch Derivate von Proteinen, die von derselben Thierart stammen, welche das Immunserum geliefert hat, präcipitiren wie die artfremden Eiweisskörper das Immunserum.

Wir haben nun in den letzten Jahren ein viel empfindlicheres Reagens als die Präcipitinbildung mit hoher Specifität in dem Verhalten des thierischen Organismus kennen gelernt und es schien gegeben, diesen Weg zur Prüfung auf die Aenderung der Artspecifität heranzuziehen. Unsere Untersuchungen nehmen daher auf folgende Punkte Rücksicht:

1. Wie verhält sich das mit Jodeiweiss sensibilisirte Thier bei Reinjection desselben jodirten Eiweisses.

2. Wie verhält sich das mit Jodeiweiss sensibilisirte Thier bei Reinjection mit andersartigem jodiertem Eiweiss.

3. Wie verhalten sich die Thiere bei Sensibilisirung resp. Reinjection mit jodirtem arteigenem Eiweiss.

Es sei hier erwähnt, dass inzwischen H. Freund[3]), welcher die Versuche von Obermayer und Pick einer Nachuntersuchung unterzog, neben seinen zahlreichen Präcipitin- und Complementablenkungsversuchen, die die früheren Resultate be-

---

1) Eine kurze vorläufige Mittheilung der Resultate findet sich in dem Referat über einen im Erlanger ärztlichen Verein am 18. Juli 1911 gehaltenen Vortrag, siehe Münchener med. Wochenschr., 1911, oder Medicinische Klinik, No. 39.

2) Fr. Obermayer und E. P. Pick, Ueber die chemischen Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweisskörper. Wien. klin. Wochenschr. 1906. No. 12.

3) H. Freund, Das biologische Verhalten jodirter Eiweisskörper. Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 20. S. 503.



stätigten, einige Versuche mittheilte, in denen er die anaphylaktische Reaction als Kriterium heranzog. Er fand, dass diese Meerschweinchen, welche zur Austitrirung von Diphtherietoxin verwandt worden waren, auf Injection von Pferdeserum anaphylaktisch, auf jodirtes Pferdeserum überhaupt nicht reagirten. Die in den Versuchen angewandte Technik war aber keineswegs einwandfrei. Einmal wurde die subcutane Reinjection verwandt, welche nur unregelmässig einen anaphylaktischen Shock auszulösen im Stande ist und dann fehlt die Controle an Normalthieren (grosse Giftigkeit des frischen Pferdeserums!)

Schon früher haben Pick und Yamanouchi[1]) einschlägige Versuche angestellt. Sie kamen zum Schluss, dass sowohl der Jodirungs- wie auch der Nitrirungsprocess nicht im Stande waren, die an dem Phänomen der Anaphylaxie betheiligten Substanzen völlig zu zerstören.

In jüngster Zeit haben sich auch v. Dungern und Hirschfeld[2]) mit diesen Fragen beschäftigt. Sie wiesen nach, dass durch die Jodirung eine Veränderung der Amboceptorwirkung geschaffen wird und die Beziehung des Antigen-Amboceptorgemisches zum Complement durch das Jod herabgesetzt wird. Die Wirkung der anaphylaktischen Antikörper eines Serums wurde durch Jodirung stark vermindert; die anaphylaktische Wirkung des fremden Serums wurde durch Jodirung manchmal aufgehoben; sie heben aber die Unregelmässigkeit der Resultate besonders hervor. Dass man durch Jodirung des Antikörpers die Ueberempfindlichkeit vollkommen ausschalten kann, nicht aber durch die Jodirung des Antigens, erklären sie derart, dass die durch das Antigen zugeführte Jodmenge nicht ausreicht, um dem Gemisch eine Complementresistenz zu verleihen.

Längst nach Abschluss dieser Arbeit und nach deren vorläufiger Publication in Form des oben genannten Vortrages, erschien von Friedberger und Tetsuta[3]) eine Mittheilung über ähnliche Versuche, welche unsere Resultate unberücksichtigt lässt. Diese Autoren konnten in ihren Versuchen keine Jodspecifität nachweisen. Für diesen Misserfolg darf man wohl ohne Weiteres das von ihnen benutzte Injectionsmaterial verantwortlich machen, welches aus einem Gemisch von Jodtinctur und Blutserum bestand. Es wurde also auf eine exacte Darstellung von jodirten Eiweiss und dessen analytische Charakterisirung verzichtet. Den Versuchen fehlt somit die Vorbedingung einwandsfreier Präparate und sie können darum nicht beweisend sein für die Schlusssätze der Zusammenfassung, die sich mit Jodeiweiss beschäftigen.

Die Herstellung der jodirten Antigene zu unseren Versuchen erfolgte nach dem von F. Blum ausgearbeiteten Verfahren (Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 28). Die Jodirung der gelösten Eiweisskörper vollzieht sich nach Zusatz von Natrium bicarbonicum unter Einwirkung einer concentrirten Jodjodkali-Lösung in ungefähr 1 Stunde. Werden höhere Temperaturen als 40—50° vermieden, so geht eine wesentliche Eiweissspaltung nicht vor sich. Nach Ablauf des Jodirungsprocesses werden die Eiweisskörper mit Essigsäure ausgefällt, der Niederschlag wiederholt mit Wasser gewaschen und möglichst rasch zwecks Conservirung im Ex-

1) E. P. Pick und Yamanouchi, Zeitschr. f. Immunitätsf. 1908. Bd. 1.

2) v. Dungern und Hirschfeld, Ueber Beeinflussung der Amboceptoren durch Jod. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1911. Bd. 11. S. 557.

3) E. Friedberger und Ito Tetsuta, Ueber Anaphylaxie. XXVII. Mitth. Die Jodempfindlichkeit des Meerschweinchens. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912. Bd. 12. S. 241.



siccator getrocknet. Allzulange Einwirkung der Essigsäure, z. B. Stehenlassen über Nacht führt zu einer Denaturirung und starken Verminderung der Löslichkeit. Weiteres Waschen mit Alkohol muss unterlassen werden, da das Eiweiss dadurch fast unlöslich wird. Nur die zur Analyse nothwendige Menge wird vorschriftsmässig weiter behandelt. Die Jodbestimmung, nach der Baumann'schen Farbenmethode ausgeführt, ergab folgende Resultate:

Serum vom Rind 10,3 pCt. bei einem N-Gehalt von 14,3 pCt. (nach Kjeldahl)
Ovalbumin 6,55 „ „ „ „ „ 13,4 „

Die für Injectionen benöthigte Menge wurde von dem Trockenmaterial immer frisch hergestellt. Es geht nicht das gesammte Eiweiss in Lösung; letztere reagirt sauer (von der Essigsäurefällung) und muss mit schwacher Lauge neutralisirt werden. Mittels Stickstoffbestimmung wurden die Lösungen auf 2 pCt. Concentration gebracht. Sensibilisirung sowohl wie Reinjection sind mit diesen Lösungen ausgeführt.

Was das biologische Verhalten der Jodeiweisskörper betrifft, so trat bei fast allen Thieren, die damit immunisirt wurden, eine zunehmende Abmagerung ein, die nach einigen Wochen bis Monaten verschiedentlich zum Tode führte. Es ist in Folge dessen nicht leicht, hochwerthige Sera zu gewinnen. Wir haben zunächst die von Pick und Obermayer mitgetheilten Ergebnisse ebenfalls unter Anwendung der Präcipitations- und Complementbindungsmethode nachgeprüft. Wir können die Resultate der Voruntersucher nur bestätigen, müssen allerdings beifügen, dass die jodirten Eiweisskörper nicht so vollkommen ihre Specifität verloren bei gut ausgeprägter Jodspecifität.

Wir wandten uns dann sofort zu den oben angegebenen Fragestellungen, die wir mittels des biologischen Verhaltens der Versuchsthiere zu lösen versuchten.

Im Nachfolgenden finden sich die Versuchsprotokolle. Sämmtliche Thiere erhielten, nach N-Gehalt berechnet, gleiche Quantitäten, je 2 ccm einer 2 proc. Lösung. Serum und Hühnereiweiss ist als 10 proc. Eiweisslösung angenommen. Wenn irgendwie nöthig, wurden Controlversuche an Normalthieren angestellt (sobald dies nicht, bei negativem Ausfall vorbehandelter Thiere sich als überflüssig erwies). Die Reinjectionen wurden intravenös ausgeführt.

Sensibilisirung der Thiere durch subcutane Injection von je 2 ccm einer 2 proc. Eiweisslösung am 23. 3. 1911.

1. Sensibilisirung mit Eier-Eiweiss.

Reinjectionen:

Thier I. Temperatur vor Injection 38°. 5^{45} Injection von 2 ccm Ovalb. jodat. — 5^{47} 38°. — 5^{53} 36,5°. — 6^{05} 37,3°. — Keine anaphylaktischen Erscheinungen.

Thier II. Temperatur 39,1°. 5^{51} Injection von 2 ccm Ovalalb. jodat. — Einige Secunden nach Injection Zuckungen, Exitus. Lungenblähung positiv.

Thier III. Temperatur 38,9°. 6^{20} Injection von 2 ccm Rinderserum. — 6^{25} Temperatur 37,6°. Normales Verhalten.



2. Sensibilisirung mit jodirtem Eier-Eiweiss.

Reinjectionen:

Thier I. Temperatur 39,5°. 5^{12} Injection von 2 ccm Ovalb. jodat. — Sofort Kaukrämpfe, Lähmung der hinteren Extremitäten. — 5^{14} Exitus. — Starke Lungenblähung.

Thier II. Temperatur 39,1°. 5^{23} Injection von Ovalb. normal 2 ccm. — Sofort Gähnen, Zuckungen. — 5^{26} Exitus, starke Lungenblähung.

Thier III. Temperatur 39,4°. 6^{07} Injection von Ser. bov. jodat. 2 ccm. — Sofort Exitus unter krampfhaften Zuckungen, Lungenblähung pos.

Thier IV. Wie Versuch III; nach 3 Min. Exitus unter typischen anaphylaktischen Erscheinungen.

3. Sensibilisirung mit Normal-Rinderserum.

Reinjectionen:

Thier I. Temperatur 37,3°. 9^{48} Injection von Ser. bov. jod. — 9^{50} 31,5°. — 9^{58} 34,5°. — 10^{15} 37,1°. — Keine anaphylaktischen Erscheinungen, nur Temperaturabfall.

Thier II. Temperatur 38,5°. 10^{25} Injection von Ser. bov. jodat. — 10^{30} 35,3°. — 10^{33} 37°. — 12^{30} 37,1°. — Keine deutlichen anaphylaktischen Erscheinungen, nur Temperatursturz.

Thier III. Temperatur 36,5°. 10^{05} Injection von Ser. bov. — Sofort Krämpfe, Exitus, Lungenblähung pos.

4 Sensibilisirung mit jodirtem Rinder-Serum.

Reinjectionen:

Thier I. 37,5°. 10^{44} 2 ccm Ser. bov. jodat. — Sofort Krämpfe, Exitus. Starke Lungenblähung.

Thier II. 38,5°. 6^{30} Injection Ovalb. jodat. — Zunächst normales Verhalten. — 6^{35} 37,5°. Lähmung der hinteren Extremitäten, bleibt auf dem Rücken liegen. Beschleunigte Athmung. — 6^{55} 36,5°. — 7^{05} 32°. — 7^{12} 31,5°. — 7^{18} Exitus. Starke Lungenblähung.

Thier III. 39°. 6^{44} Injection von Ovalb. jodat. — 6^{48} 38,5°, zieht die Beine nach, bleibt auf dem Rücken liegen. 6^{50} 36,5°. — 7^{13} 36°. — 7^{19} 35,5°. Erholt sich allmählich.

Thier IV. Injection von Ovalb. jodat. — Keine anaphylaktischen Symptome.

Thier V. Wie Thier IV.

Controlen mit Normalthieren.

Thier I. Temperatur 34,8°. 4^{45} Injection Ovalb. — 4^{50} 33,3°. — 5^{02} 34,4°. — 5^{20} 35,2°. Normales Verhalten.

Thier II. Temperatur 35,1°. 4^{58} Injection 2 ccm Ovalb. jod. — 5^{03} 33,5°. — 5^{17} 36,0°. — 6^{15} 35,5°. — Normales Verhalten.

Thier III. 35,5°. 9^{36} Injection von Ser. bov. jod. — 9^{40} 34,0°. — 9^{59} 34,5°. — Normales Verhalten.

Controlen mit Normal-Rinderserum s. unter 1, Thier III.

Aus nachstehenden Versuchen ist zu ersehen, dass das jodirte Eiereiweiss bei mit nativem Eierweiss sensibilisirten Thieren in einem Fall, den anaphylaktischer Shock auslöste. Ein 2. Thier reagirte vollständig negativ. Umgekehrt führt die Injection von Normaleierweiss bei einem mit jodirtem Ovalbumin sensibilisirten Thier ebenfalls zum anaphylakti-



schen Tod. Es geht daraus hervor, dass das **jodirte Eiereiweiss seine Specifität keineswegs vollständig verloren hatte.**

Dagegen hatte, wie aus Versuch 3 hervorgeht, **das jodirte Serum seine Specifität so ziemlich vollständig verloren,** es war nicht mehr im Stande deutliche anaphylaktische Erscheinungen bei mit Normalserum sensibilisirten Thieren auszulösen.

Das **Auftreten einer Jodspecifität ist durch die Versuche 2 und 4 einwandfrei erwiesen**: 2 Thiere mit Ovalbuminum jodatum sensibilisirt, starben sofort nach Injection von Serum jodat., von 4 mit Serum jodat. sensibilisirten Thieren reagirten 2 auf Ovalbumin. jodat. deutlich anaphylaktisch.

Die Resultate sind nicht ganz einheitlich. Es liegt dies kaum an einer mangelhaften Sensibilisirung, wenigstens ergaben die Versuche keinen Anhaltspunkt dafür. Man wird wohl annehmen müssen, dass sich die Thiere eben in ihrer Antikörperbildung gegen Jodeiweiss different verhalten, offenbar reagiren nicht alle Thiere auf die jodspecifische Einweisscomponente. Auch die von v. Dungern und Hirschfeld mitgetheilte Beobachtung, dass durch die Jodirung eine Veränderung der Amboceptorwirkung geschaffen wird und die Beziehung des Antigen-Amboceptorgemisches zum Complement durch das Jod herabgesetzt wird, ist hier anzuziehen.

Nachdem durch diese Versuche das Bestehen einer Jodspecifität nachgewiesen war, stand zu erwarten, dass es auch mit jodirtem **arteigenem** Serum gelingen müsste, Thiere zu sensibilisiren, resp. auch bei mit andersartigem Jodeiweiss vorbehandelten Thieren den anaphylaktischen Shock auszulösen. Dass dies beides, wenn auch verschieden leicht gelingt, ergiebt sich aus folgenden Versuchsprotokollen.

1. Sensibilisirung mit jodirtem Meerschweinchenserum 5. 5. 11.

Reinjection mit demselben jodirten Serum am 26. 5.

Thier I. Subcutan zweimal vorbehandelt zwecks Immunisirung, nach 14 Tagen zum dritten Mal mit 10 ccm intraperitoneal injicirt, bekommt nach einigen Minuten Krämpfe, stirbt nach ca. 10 Minuten unter typischen anaphylaktischen Erscheinungen. Section: hochgradige Lungenblähung.

Thier II. 39,4°. 4^{45} Reinjection. — 4^{50} 37,8°. Wetzt an der Nase, macht Kaubewegungen; bleibt auf dem Rücken liegen. — 4^{57} 36,8°. — 5^{10} 36,0°. — 5^{15} 35,8°. — 5^{40} 35°. — 6^{10} 34,8°. Sehr elend, liegt auf der Seite, am andern Morgen wieder erholt.

Thier III. Keine Erscheinungen.

Thier IV. Keine Erscheinungen.

Thier V. Temperatur 37,8°. $10,^{20}$ Injection von Ser. bov. jod. Zunächst keine Erscheinungen. — 10^{35} 35°. — 10^{50} 34,1°. Nachziehen der Hinterbeine, bleibt liegen, Athmung mühsam. — 11^{45} 34,8°. — 3 Uhr 37,6°. Hat sich wieder erholt.

2. Sensibilisirung mit artfremdem Jodeiweiss, Reinjection mit arteigenem.

Thier I. Sensibilisirung mit Ser. bov. jod. Temperatur 38,8°. — 11^{40} Injection von Meerschweinchenserum jodirt. Sofort Zuckungen, Exitus. Deutliche Lungenblähung.



Thier II. Sensibilisirung mit Ovalb. jodat. Temperatur 39,6°. — 11^{15} Injection mit Meerschweinchenserum jodirt. — 11^{20} 35,8°. Nachziehen der Beine, bleibt auf dem Rücken liegen. — 11^{25} 34,2°. — 11^{40} 32,4°. — 12 Uhr 30,6°. Sehr elend, vollständig apathisch. — Abends 5 Uhr 37°. Hat sich vollständig erholt.

Aus der letzten Versuchsreihe ist ersichtlich, dass es möglich ist, **Thiere gegen ihr eigenes Serumeiweiss, das durch die Jodirung seine Specifität verloren hat, zu sensibilisiren.** Allerdings gelingt dies nach unseren Versuchen nicht so leicht und glatt, wie mit jodirten artfremden Eiweisskörpern. Auch mehrfache Sensibilisirung bietet, wie wir uns überzeugen konnten, keine Vortheile. Dagegen verhält es sich bei der Reinjection anscheinend kaum anders als artfremde jodirte Eiweissarten.

Es war nun weiter von Interesse zu sehen, wie sich Eiweissabbauproducte nach ihrer Jodirung beim mit Jodeiweiss sensibilisirten Thier verhalten.

Als Vertreter der höhermolekulären Abbauproducte wählten wir das Wittepepton. Es wurde genau nach den vorne angegebenen Vorschriften jodirt. Es zeigte sich, dass das jodirte Wittepepton sich bei Reinjection ebenso verhält wie das jodirte ungespaltene Eiweiss, dass es sogar anscheinend noch wesentlich giftiger wirkte wie dieses. Das ist ja nach der allgemeinen Auffassung anaphylaktischer Processe nicht weiter Wunder zu nehmen. Folgender Versuch mit Wittepepton zeigt die Verhältnisse:

1. Sensibilisirung mit Ser. bov. jodat.

Thier I. Temperatur 38,2°. 11^{10} Injection mit 2 ccm Wittepepton, jod. 1 pCt. Sofort Krämpfe, Jactation, Exitus. Sehr starke Lungenblähung.

Normalthier II. 37,3°. 11 Uhr Injection mit 2 ccm Wittepepton, jodirt 1 pCt. 11^{03} 36°. — 11^{20} 37,8°. Keinerlei Erscheinungen.

Dagegen gelang es mit jodirtem Seidenpepton nicht, bei vorbehandelten Thieren anaphylaktische Erscheinungen auszulösen mit Mengen, die nicht an und für sich toxisch wirkten.

Die Grenze liegt nach unseren Untersuchungen bei einer 20 proc. Lösung bei 3 ccm, bei Wittepepton bei einer 5 proc. Lösung bei 1 ccm. Die letztgenannten Mengen rufen schon schwere Erscheinungen eventuell auch Exitus hervor. Man sieht auch hier wieder, dass niedermolekulare aus den Monoaminsäuren bestehende Eiweissabbauproducte wie das Seidenpepton im Verhältnis zu den höhermolekularen (Wittepepton u. a.) ausserordentlich wenig wirksam sind. Den ersteren fehlt ferner jede Antigenwirkung. Die Jodirung ändert an dieser Thatsache nichts.

Es schien uns von Interesse, zu untersuchen, wie sich das jodhaltige Gewebe von Strumen unseren Jodeiweisskörpern gegenüber verhält. Dabei gelang es ohne Weiteres mit Strumeneiweiss zu sensibilisiren; die Reinjection mit ihm führte zum typischen anaphylaktischen Shock. Unsere anderen Jodeiweisskörper zeigten sich jedoch ohne jeden Einfluss. Diese Versuche müssen mit den isolirten Jodeiweisskörpern der Thyreoidea wiederholt werden, ehe man ein endgültiges Urtheil über sie fällen kann.



VII.

Aus dem Laboratorium der Erlanger medicinischen Klinik.

Ueber die Giftigkeit arteigener Eiweissabbauproducte.

Von

A. Schittenhelm und **H. Ströbel.**

(Mit 1 Curve im Text.)

In der vorstehenden Arbeit haben wir darauf hingewiesen, dass arteigenes Eiweiss unter gewissen Bedingungen seine Specifität verlieren und im sensibilisirten Thier bei der Reinjection giftige Eigenschaften annehmen kann. In diesen Versuchen wurden die arteigenen Eiweisse durch Halogenirung ihrer Artspecifität entkleidet. Aber wir wissen durch eine Reihe von Arbeiten, dass gewisse arteigene Proteine schon an sich wie körperfremde Eiweisse anaphylaktisirende Antikörper produciren können: hierher gehört das Linseneiweiss (Uhlenhuth), das Uveaeiweiss (Elschnig), das Placentareiweiss (Weichardt und Mosbacher, Rosenau und Anderson, Gózony und Wiesinger, Hofbauer) und das Niereneiweiss (Hertle und Pfeiffer).

Wenn man heute die Ansicht, die Anaphylaxie sei die Folge eines parenteral sich vollziehenden Verdauungsprocesses desjenigen Proteins, mit dem das betreffende Thier sensibilisirt wurde, als feststehend betrachtet, so muss zur Erklärung der Anaphylaxie als Folge von parenteraler Einverleibung arteigener Eiweisscomplexe eine Giftwirkung der bei der Aufspaltung jener arteigenen Proteine auftretenden Spaltproducte angenommen werden. Es schien uns daher von Interesse, die biologische Wirkung arteigener Eiweissabbauproducte zu untersuchen[1]).

Während die Wirkung von Verdauungsproducten fremder Eiweissarten schon häufig und genau studirt ist[2]), finden wir nirgends Untersuchungen über die Frage: Wirken auch arteigene Eiweissabbauproducte giftig und besteht ein Unterschied gegenüber den Spaltproducten von artfremdem Eiweiss?

Zur Darstellung der Eiweissabbauproducte wählten wir die Pepsinverdauung, welche sich ja bereits Schittenhelm und Weichardt als sehr brauchbar erwies[3]). Die von ihnen gemachten Erfahrungen zeigten,

1) s. Münch. med. Wochenschr. 1911 und Med. Klinik 1911. No. 39. S. 1522. Hier erste vorläufige Mittheilung unserer Resultate.

2) Literatur der gesammten Fragen bei A. Schittenhelm, Ueber Anaphylaxie. Jahresbericht der Immunitätsforsch. 1910. Th. I. S. 115.

3) Siehe die vorstehende 3. Mittheilung von Schittenhelm und Weichardt in diesem Hefte.

dass die käuflichen Pepsinpräparate für derartige Untersuchungen nicht brauchbar sind, da sie in Folge Beimengung von thierischem Eiweiss und Peptonen schon an sich giftige Wirkungen haben. Völlig unschädlich dagegen sind die reinen Fermentlösungen, wie man sie aus den nach Pawlow angelegten Magenfisteln erhält. Den von uns verwandten Magensaft gewannen wir jedes Mal frisch vom Fistelhund. Als Ausgangsmaterial an arteigenem Protein nahmen wir für die Meerschweinchenversuche Merschweinchenorgane, für die Hundeversuche Hundeorgane.

1. Meerschweinblutkörperchen, gewaschen. $2^1/_2$ ccm mit 15 ccm Hundemagensaft $1^1/_2$ Stunden im Brutschrank verdaut, dann mit Natrium bicarbonicum neutralisirt, filtrirt. Dunkelgefärbte klare Flüssigkeit. Stickstoffgehalt = 5,2 pM.

Meerschweinchen I. ca. 250 g. Temperatur 38,8°. Injection von 2 ccm, sofort Zuckungen, Exitus. Sehr starke Lungenblähung.

Meerschweinchen II. Temperatur 38,6°. Injection 1 ccm verdaute Blutkörperchen + 1 ccm physiologische Kochsalzlösung. Sofort Krämpfe, Exitus. Deutliche Lungenblähung.

Meerschweinchen III. Temperatur 38,5°. Injection $^1/_2$ ccm verdaute Blutkörperchen + $1^1/_2$ ccm physiologische Kochsalzlösung. Unmittelbar nach Injection Kaukrämpfe, mühsame, stossweise Athmung. Nach 2 Minuten Exitus. Sehr starke Lungenblähung.

Meerschweinchen IV. Temperatur 38,2°. $^1/_{10}$ ccm verdaute Blutkörperchen + $^9/_{10}$ ccm physiologische Kochsalzlösung. Normales Verhalten.

2. Leber und Niere vom Meerschweinchen im Mörser verrieben, wie unter 1. verdaut und weiterbehandelt. N-Gehalt = 5 pM.

Meerschweinchen I. Temperatur 38°. 5^{10} Injection von 2 ccm. — 5^{15} 35,4°, mühsame Athmung, bleibt liegen. — 5^{30} 35,0°. — 6^{00} 32,4°. — 6^{30} **30,8°**. — 6^{35} 31,0°, beginnt sich zu erholen; am nächsten Morgen vollständig erholt.

Meerschweinchen II. Temperatur 38,8°. Injection von 3 ccm, sofort Zuckungen, Jactation, Exitus. Sehr starke Lungenblähung.

3. Meerschweinchenpankreas, 4 Bauchspeicheldrüsen, wie oben verdaut und weiterbehandelt. N-Gehalt = 4,55 pM.

Meerschweinchen I. Noch nicht gemessen. 5^{35} Injection 2 ccm, sofort nach Injection Krämpfe, Jactationen. — 5^{37} Exitus. Starke Lungenblähung.

Meerschweinchen II. Temperatur 38,8°. 5^{45} Injection von 1 ccm + 1 ccm physiologische Kochsalzlösung. — 5^{47} 37,6°, leicht soporös, mühsam, stossweise Athmung. — 5^{51} 36,8°. — 5^{56} **35,2**. — 6^{10} 35,6°, hat sich wieder erholt.

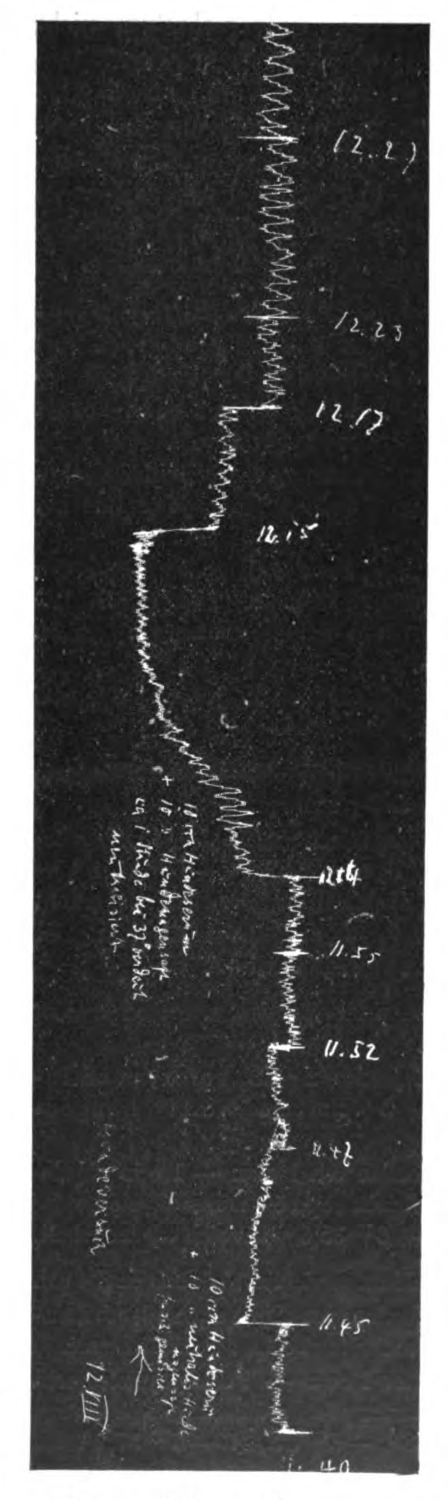
4. Meerschweinchenmusculatur, verkleinert, verrieben. N-Gehalt = 6,4 pM.

Meerschweinchen I. Temperatur 38,8°. 5^{30} Injection von 2 ccm, sofort Kaukrämpfe, wird schlaff. — 5^{31} Exitus. Starke Lungenblähung.

Meerschweinchen II. Temperatur 38,4. 5^{37} Injection 1 ccm + 1 ccm physiologische Kochsalzlösung. — 5^{38} leichte Kaukrämpfe, mühsame Athmung; bleibt auf dem Rücken liegen. — 5^{44} 36,8°. — 6^{00} **35,4°**. — 6^{10} 37,2°, hat sich vollständig erholt.

Wie die vorstehenden Versuche zeigen, gelingt es, auf dem Wege der Verdauung und Aufspaltung aus den verschiedensten arteigenen Organen giftige Spaltproducte zu gewinnen. Ein wesentlicher Unterschied besteht offenbar nicht, wenn sich auch speciell in unseren Versuchen





die Blutkörperchenspaltproducte etwas giftiger verhalten haben. Der mit Hammelblut gemachte Controlversuch zeigt, dass das Thier die achtfach tödtliche Dosis artfremden genuinen, nicht gespaltenen Eiweisses ohne besondere Störungen vertragen hat. Ein Controlversuch mit neutralisirtem Hundemagensaft ergab, dass derselbe in Mengen von 3—4 ccm keine wesentlichen Störungen (nur Temperaturabfall von $1^1/_2$—3^0 in Folge der zugeführten Flüssigkeitsmenge) hervorruft.

Bei allen afficirten Thieren sahen wir die typischen anaphylaktischen Erscheinungen: Sinken der Temperatur, verlangsamte, mühsame Athmung, Krämpfe; bei allen im Shock gestorbenen Thieren fand sich Lungenblähung, meist in excessivem Grade.

Zur typischen Peptonwirkung gehört, wie wir durch die Versuche zahlreicher Autoren wissen, auch die Blutdrucksenkung und Biedl und Kraus haben deren Vorhandensein bei der Anaphylaxie gezeigt. Wir untersuchten daher auch bei unseren arteigenen Abbauproducten den Einfluss auf den Blutdruck. Im Meerschweinchenversuch, wie auch im Hundeversuch zeigte sich als directe Folge der intravenösen Injection arteigener Spaltproducte eine intensive Senkung des Blutdrucks. Controlen mit dem Hundemagensaft allein und mit dem unverdauten Ausgangsmaterial allein, sowie mit einer frisch bereiteten, sofort injicirten Mischung ergaben nur eine ganz minimale, augenblicklich wieder vorübergehende Senkung. Es ist klar, dass man zu allen derartigen Versuchen ganz frische Organe unmittelbar vor dem Versuch getödteter Thiere nehmen muss, da schon nach kurzem Lagern in Folge autolytischer Vorgänge Abbauproducte auftreten, welche an sich schon ähnliche Wirkungen entfalten und den Versuch stören.

Wir bringen von den verschiedenen Versuchen, die gleichsinnig ver-

liefen, die typische Curve eines Hundeversuchs. Sie ist von rechts nach links zu lesen. Einem ca. 8 kg schweren Hunde wurde zunächst ein frisch bereitetes Gemisch von 10 ccm Hundeserum und 10 ccm neutralisirten Hundemagensaftes, eine halbe Stunde später ein Gemisch von 10 ccm Hundeserum und 10 ccm Hundemagensaft, welches ca. 1 Stunde bei 37° verdaut und dann erst neutralisirt war, intravenös eingebracht. Die erste kleine Senkung 11 Uhr 45 Minuten zeigt die Wirkung frisch gemischter, unverdauter Säfte, die zweite intensive Senkung 12 Uhr 14 Minuten zeigt die Wirkung der Verdauungsproducte.

Durch die Versuche ist erwiesen, dass arteigene Eiweissspaltproducte, sobald sie in die Blutbahn gebracht werden, Krankheitserscheinungen entfalten, wie wir sie von den artfremden Abbauproducten her kennen und es steht also nichts der Auffassung entgegen, dass der Anaphylaxie, welche beim mit arteigenem Eiweiss sensibilisirten Thier durch Reinjection mit arteigenem Eiweiss hervorgerufen werden kann, das Auftreten von arteigenen Spaltproducten zu Grunde liegt. Freilich werden hierbei, wie überhaupt bei jeder abnorm localisirten parenteralen Verdauung auch noch tiefere Abbauproducte wie z. B. die Amine in Wirksamkeit treten.

Die Versuche haben aber auch eine weitere Bedeutung. Sie zeigen nämlich, dass unter normalen Umständen sicherlich keine Eiweissspaltproducte zum Circuliren kommen, dass diese vielmehr blutfremd sind. Denn sie würden ja sofort zu krankhaften Erscheinungen Veranlassung geben. **Der Eiweissstoffwechsel, Umbau und Abbau, geht innerhalb der Zelle vor sich.** Sobald wirksame Zwischenproducte in abnormen Mengen in die Circulation gelangen, handelt es sich um pathologische Zustände.



VIII.

Aus der medicinischen Klinik zu Erlangen.
Ambulatorium: Prof. Dr. Schittenhelm.

Zur Frage der Complementfixation bei der Gicht.

Von

Dr. **H. Ströbel.**

Die nachstehenden Versuche wurden veranlasst durch eine in No. 9 der Berl. klin. Wochenschrift 1910 erschienene Abhandlung von Falkenstein „Serologische Beobachtungen in Betreff der Gicht". Der genannte Autor hatte durch eine Anzahl von Thierversuchen den Nachweis zu liefern versucht, dass nach Injection von Harnsäure beim Kaninchen Antikörper im Blute auftreten, die sich mit Hülfe der Complementfixation nachweisen lassen.

Ich recapitulire zunächst die von Falkenstein angewandte Technik: bei Kaninchen wurden durch intraperitonale Injection einer Aufschwemmung von 0,5 bis 0,75 reiner Harnsäure in destillirtem Wasser künstliche Gichtherde erzeugt. Nach dreimaliger Injection dieser Dosis, innerhalb von 5 Tagen, liessen sich die Antikörper durch Bindung des Complements nachweisen.

Als Antigen verwendete Falkenstein eine „Harnsäurelösung", die durch fünfstündiges Schütteln von 200 ccm Wasser mit 0,5 g Harnsäurezusatz hergestellt war.

Durch einen Vorversuch wurde zunächst festgestellt, dass 1,0 dieses Antigens nicht selbst hämolysirte, dass das Blut vor der Injection nicht das Complement fixirte, und drittens, dass das Normalblut mit Antigen keine Bindung ergab.

Die Untersuchung nach 3 Injectionen ergab dann, dass bei der Versuchsanordnung

0,2 Kaninchenserum + 0,5 NaCl + 0,5 Compl. + 0,5 Antigen
+ hämolyt. System

vollständige Hemmung auftrat; die Leercontrole

Antigen + Complement + hämolyt. System ergab Hämolyse,

die Doppelcontrole

Serum **0,4** + Complement + hämolyt. System

ergab Hemmung, wie der Untersucher von vornherein angenommen hatte!

Unwillkürlich fühlt man sich veranlasst, an dieser Untersuchungstechnik und an den Versuchsergebnissen Kritik zu üben. Zunächst fehlt



jegliche Antigentitration mit dem Complement. Der Verfasser konnte gar nicht wissen, ob nicht das Antigen schon allein Complement fixirte.

Zweitens kann der Vorversuch, ob das Normalblut mit dem Antigen nicht schon Complement fixirte, mit dem Hauptversuch gar nicht verglichen werden, weil dieselben an verschiedenen Tagen angestellt waren und somit verschiedenes Complement zur Verwendung kam.

Zum mindesten wäre zu verlangen, dass auch die doppelte Menge Normalblut mit Complement angesetzt worden wäre; denn der Untersucher kann nicht erweisen, dass nicht schon das Normalserum anticomplementär wirkte.

Was den eigentlichen Versuch betrifft, so ist es gewiss nicht üblich, nur mit einer einzigen Antigen- resp. Immunserumdosis zu arbeiten, das Ergebniss einer einzigen Versuchsanordnung als zwingend zu betrachten.

Durchaus unverständlich ist mir die „Doppelcontrole

Serum	NaCl	Complement	ohne Bad	Amboceptor	Hammelblut
0,4	0,8	0,5	—	0,3	0,5

die, wie von vornherein angenommen, auch Complementablenkung, also keine Hämolyse ergab".

Herr Falkenstein beweist damit selbst, dass das Serum allein complementbindend wirkte, ohne Antigen; er giebt also selbst zu, dass bei seinen Versuchen von einer Complementbindungsreaction gar nicht die Rede sein kann. Er erwähnt später, dass er mit der kleinsten wirksamen Complementmenge arbeitete; es ist deshalb ohne weiteres einleuchtend, dass schon die doppelte Serummenge, resp. der Antigenzusatz zu 0,2 Serum das Complement vollends unwirksam machte. Uebrigens beobachtet man ja nicht selten gerade mit Kaninchenseris auch bei richtiger Versuchanordnung unspecifische Hemmungen.

Auf Vorschlag von Herrn Prof. Schittenhelm unternahm ich es, trotzdem die Versuche einer Nachprüfung zu unterziehen. Das Antigen wurde in derselben Weise hergestellt. Da Harnsäure in Wasser fast unlöslich ist, so ist auch nicht zu erwarten, dass durch längeres Schütteln eine grössere Menge in Lösung geht. Die Harnsäure setzt sich nach längerem Stehen wieder zu Boden, die darüber stehende Flüssigkeit enthält sie in feiner Aufschwemmung. Die letztere wurde zum Versuch verwendet.

Drei Thiere wurden genau in derselben Weise, wie von Herrn Falkenstein, mit Harnsäure behandelt, nachdem ihnen Blut abgenommen worden war.

Ich kann es unterlassen, auf die Details der von mir angewendeten Technik einzugehen; ich hielt mich genau an die von Wassermann und Bruck gegebene Vorschrift mit der Aenderung, dass ich als Complement nicht 0,1, sondern nach besonderer Titration die doppelte noch wirksame Dosis anwandte.

Die Titration des Antigens ergab, dass sich das letztere ebenso verhielt wie gewöhnliches Wasser. 2,0 + Hämolyt. System ergab (in Folge Hypotonie der resultirenden Blutkörperchenemulsion) Hämolyse, 1,0 + Hämolyt. System noch complete Hemmung, zuweilen auch schon eine Spur Hämolyse. Bekanntlich sind ja die Blutkörperchen verschieden empfindlich gegen Salzlösungen.

Die Versuchsergebnisse selbst sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Antigen (1,0)	Serum 1,0	Complement 1,0	Hämolyt. System	Resultat		
				S I	S II	S III
0,5	0,2	Doppelt in kl. Dosis	2,0	0	0	Ger. Hemmung
0,4	0,2	do.	2,0	0	0	do.
0,3	0,2	do.	2,0	0	0	do.
0,2	0,2	do.	3,0	0	0	do.
0,1	0,2	do.	2,0	0	0	do.

S III ergab, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, geringe Hemmung; aus der Doppelcontrole 0,4 S III + Compl. + Hämolyt. System = starke, nicht complete Hemmung, ist ersichtlich, dass es sich hier um anticomplementäre Eigenschaften des Serums handelt. Die Sera, vor dem Versuch gewonnen, jedoch mit letzteren zusammen untersucht, ergaben durchweg complete Hämolyse.

Ein weiterer Versuch nach 8 Tagen, die Thiere hatten unterdessen noch 3 Injectionen erhalten, ergab denselben negativen Ausschlag.

Nach diesen Versuchen, die sich mit den Ergebnissen anderer von Falkenstein selbst erwähnter Untersucher decken, steht es für mich fest, dass es nicht gelingt, mit Harnsäure Antikörper hervorzurufen. Die weiteren Experimente über den Werth der Salzsäure glaubte ich mir nach diesem Resultat ersparen zu können. Jedenfalls ist es Falkenstein nicht gelungen, den Werth der von ihm so warm empfohlenen Salzsäuretherapie durch diese der Nachprüfung nicht standhaltende Thierexperimente zu erweisen.

Erwähnen möchte ich noch, dass ich mit reiner biuretfreier Nucleinsäure und einer Mischlösung von Harnsäure und Nucleinsäure ebenfalls nicht im Stande war, Antikörper im Thierexperiment zu erzeugen und nachzuweisen.

Von Interesse war es für uns, wie sich die grossen Harnsäuremengen im Kaninchenorganismus verhielten, ob sie zur Ablagerung kamen oder nicht. Darüber belehrt folgender Versuch:

Kaninchen erhält an 3 aufeinander folgenden Tagen 0,75 g Harnsäure. Am 4. Tag entblutet. Autopsie ergiebt einige peritonitische Auflagerungen, Darm nicht gebläht.

1. Verarbeitung des Bluts: Kochen mit H_2SO_4. Enteiweissen. Kupfersulfat-Disulfitfällung. Keine Harnsäure nachzuweisen.

2. Magendarmtractus, mit Maschine zerkleinert, mit Lauge ausgekocht; ca. 60 mg Harnsäure isolirt.

Es geht also aus dem Versuch hervor, dass das Kaninchen die grossen Mengen Harnsäure relativ schnell wegschafft. Dabei kommt es aber nicht zu dem Auftreten nachweisbarer Harnsäuremengen im Blute. Das ist nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, dass das Kaninchen ebenso wie die anderen Thiere die Harnsäure so gut wie quantitativ durch die in seinen Geweben sich findende Uricooxydase in Allantoin umwandelt (Wiechowski, Schittenhelm). Damit verhütet es leicht eine Ansättigung mit Harnsäure.



IX.

Aus der II. med. Klinik der Kgl. Charité zu Berlin.

Die Aenderung der Pulsfrequenz durch die Athmung.

Von

Hermann Putzig,

Medicinalpraktikant.

(Mit 6 Curven im Text.)

Die Neurosen des Herzens und des Gefässsystems sind zwar seit Langem bekannt, doch ist es oft unmöglich, eine Differentialdiagnose zwischen organischer Erkrankung und rein nervöser Störung zu stellen. Charakteristisch ist der Ausspruch von Krehl (1906), welcher „die Neurosen als solche Störungen der Herzthätigkeit" definirt, „die wir nach unseren gegenwärtigen Anschauungen nicht auf Veränderungen der Function des Myocards zu beziehen berechtigt sind." Also eine rein negative Definition! — Ein positives Postulat stellt Wenckebach (1903) auf, der es als feststehend betrachtet, „dass auch starke Arhythmien auf rein functioneller Basis beruhen können; aber es sei in jedem Falle nöthig zu untersuchen, in welchen Formen sich der Nerveneinfluss erkennbar macht". Nur ist durch die Constatirung dieser Nothwendigkeit der Weg auch nicht einmal angedeutet, auf dem man zu einer Entscheidung gelangen könnte.

Es ergiebt sich also, dass immer noch der Begriff der Herzneurose eine Zusammenfassung aller möglichen auf das Herz zu beziehenden Störungen darstellt, bei denen wir im Einzelfall keine Diagnose zu stellen vermögen. Immerhin ist es in letzter Zeit gelungen, einige hierher gehörige bestimmte Krankheitsformen genauer zu beschreiben. Es wäre an gewisse Arhythmien (Ueberleitungsstörungen), an die Herzstörungen bei der forme fruste des Basedow und Aehnliches zu erinnern, bei denen wir einen bestimmbaren pathologischen Befund diagnosticiren können. Hierher gehört nun auch die Vagusneurose, die Eppinger zuerst als distinkte Herzstörung beschrieben hat. Es ist von mehreren Seiten versucht worden, bestimmte diagnostische Kriterien für eine Ueber- resp. Untererregbarkeit des Vagus zu finden (Atropinversuch und Vagusdruckversuch). Beide Methoden sind aber nicht ganz ungefährlich.

Hering (1906) machte dann darauf aufmerksam, dass es mit Hilfe der Athemreaction des Herzens möglich sei, einfacher als mit dem Dehioschen Atropinversuch, eine Functionsprüfung der herzhemmenden Vagusfasern vorzunehmen. Derartige Untersuchungen, besonders was normale Fälle betrifft, sind bis jetzt nicht genügend angestellt. (Eine Erörterung der einschlägigen Literatur findet sich weiter unten.)

Ich folgte daher gern einer Aufforderung von Herrn Prof. Nicolai, die Beziehungen von Athmung und Pulsfrequenz genauer zu studiren.



Wie wir durch Untersuchungen aus der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts [vgl. v. Cyon (3) und Hermann (15)] wissen, haben wir zu unterscheiden zwischen extracardialen und intracardialen Nerven. Die Wirkung der letzteren ist strittig, aber gleichgiltig, ob man ihnen die Erzeugung der Reize und die Coordination der Herzaction zuschreibt, wie die Vertreter der neurogenen Theorie es thun, oder ob man ihre Rolle als eine untergeordnete ansieht, und Automatie und Coordination als Function der Herzmuskelzelle betrachtet, wie die Verfechter der myogenen Theorie — über die Wirkung der extracardialen Nerven sind alle einig und mit ihrer Wirkung wollen wir uns beschäftigen. Es giebt zwei Nerven, welche die Regulation der Herzaction bewirken, den Vagus und den Sympathicus. „Diese beiden Nerven beeinflussen nicht nur eine Function des Herzens, sondern alle vier Grundvermögen desselben: automatische Reizerzeugung, Reizbarkeit, Reizleitungsvermögen und Contractilität, und zwar jedes dieser Vermögen in positivem Sinne (Augmentatoren, Sympathicus) und in negativem (Inhibitoren, Vagus)". (Engelmann 1903.)

In der folgenden Arbeit soll nun nicht die Wirkung auf alle diese Functionen behandelt werden, sondern einzig der Einfluss dieser Nerven auf die Frequenz der Herzaction und die Modification dieses Einflusses. Die beiden Nerven sind, wie Eppinger und Hess (1909) gezeigt haben, unter normalen Verhältnissen Antagonisten, in krankhaften Fällen überwiegt einer oder der andere Nerv. Dies kann der Fall sein:

1. durch Aenderung des Tonus,
2. durch grössere oder geringere Erregbarkeit,
3. durch grössere oder herabgesetzte Ermüdbarkeit der Nerven,
4. durch Verstärkung der Dauerreize, die auf beide Nerven wirken.

Durch Combination dieser Momente können die mannigfachsten Aenderungen der Herzfrequenz resultiren. „Es können unter Umständen schon kleine Reize grosse Wirkungen entfalten, da ja zur bestehenden Erregung nur ein kleiner Zuwachs nöthig ist. Ausserdem ist zu erwarten, dass kleine, nur vorübergende Reize, die sich auf einen bereits bestehenden Tonus aufsetzen, lange und ausgiebig ihren Einfluss zur Geltung bringen." (Eppinger und Hess, 1910.)

Die Wirkung dieser Nerven kann ausgelöst werden durch mechanische oder elektrische Reizung des Stammes, central durch Stoffwechselstörungen (Basedow, Fieber), durch directen Druck von Tumoren auf das Centrum, und endlich übt die Athmung einen Einfluss auf diese Nerven und damit auf die Frequenz der Herzaction aus. Diese Wirkung ist schon frühzeitig den Physiologen aufgefallen und bereits Haller (1766) schreibt in seinen „Elementa physiologica", dass das tiefe Einathmen den Puls beschleunige. Im Jahre 1826 schreibt Nick, dass beschleunigte Athmung eine Frequenzsteigerung um 2—4 Schläge bewirke, Unterdrückung einiger Athemzüge dagegen eine Verminderung um 1—3 Schläge; weiter fand er bei Knaben im Alter von 10—13 Jahren oft eine schnellere Pulsfolge bei der Inspiration als bei der Exspiration. Genauere Untersuchungen über den Gegenstand stammen erst aus der Zeit nach Erfindung des Sphygmographen. Merkwürdigerweise war ein grosser Theil der Untersucher, die sich der graphischen Registrirung bedienten, der Meinung,



dass die Inspiration den Puls verlangsame, die Exspiration dagegen beschleunige. In diesem Sinne sprach sich z. B. Ludwig (1854) aus. Vierordt (1855) fand, dass sich der Puls während des Inspiriums zu dem während des Exspiriums verhalte wie 1000 : 987, doch fand auch er bei 4 von 15 Versuchen das umgekehrte Verhalten, also eine Verlangsamung bei der Exspiration. Weiter ist zu bemerken, dass er nicht, wie wir es in unserer Arbeit gethan, die jeweilige Frequenz aus dem Intervall zwischen je zwei Pulsen berechnete, sondern im Allgemeinen nur den Durchschnitt der Pulsfrequenz in einer ganzen Respirationsphase in Betracht zog. Theilte er Exspirium und Inspirium in zwei Abschnitte, so fand er beim Inspirium zuerst eine Verlangsamung, dann eine Beschleunigung, umgekehrt beim Exspirium zuerst Beschleunigung, dann Verlangsamung; ein Ergebniss, das sich eher mit unseren eigenen später anzuführenden Angaben in Einklang bringen lässt. Bei Unterdrückung von Athemzügen fand Vierordt sowohl bei inspiratorischem wie exspiratorischem Athemstillstand eine anfängliche Verlangsamung und darauf folgende Beschleunigung, ohne dass die ursprüngliche Frequenz erreicht wurde. Erwähnt sei hier gleich die Ansicht von Landois (1872), der in Uebereinstimmung mit den erwähnten Untersuchern fand, dass beim Exspirium der Puls schneller sei als beim Inspirium.

Zu etwas abweichenden Ansichten kommen Einbrodt und Heul, die experimentell an Thieren arbeiteten. Einbrodt (1859) fand, dass gewöhnliche Athmung keinen Einfluss auf die Pulsfrequenz ausübe, tiefe Inspiration eine Beschleunigung, tiefe Exspiration eine Verlangsamung, sehr gedehnte Inspiration gleichfalls eine Abnahme der Pulsfrequenz bewirke. Bei hoher Pulsfrequenz fehle jeglicher Einfluss. Zu fast denselben Ergebnissen kam Terne van der Heul (1867) bei Kaninchen, doch fand er schon Frequenzschwankungen bei gewöhnlicher Athmung, weiter stellte er fest, dass bei forcirter Athmung mit kurzem Verweilen in Inspiration und Exspiration eine schnell eintretende Verlangsamung bei der Inspiration und eine ebenso schnell erfolgende Beschleunigung während der Exspiration sich zeigte.

Hering (1871) fand bei Hunden, dass eine mässige Aufblähung der Lungen eine Vermehrung der Zahl der Herzschläge bewirkt. Im Anschluss an Hering's Versuche beobachtete dann Sommerbrodt (1881) die Wirkung des Valsalvaschen Versuchs beim Menschen, und fand gleichfalls eine Beschleunigung während und gleich nach dem Versuch, später aber eine Verlangsamung der Herzaction. Klemensiewicz (1876) fand bei forcirter und mässig schneller Respiration während der Inspiration Beschleunigung, während der Exspiration Verlangsamung; dagegen bei langsamer tiefer Athmung beim Inspirium zuerst Beschleunigung, dann Verlangsamung, beim Exspirium erst Verlangsamung dann Beschleunigung. Knoll (1880) fand beim Valsalva der Beschleunigung vorausgehend eine kurze Verlangsamung, beim Müller'schen Versuch während des Versuchs eine Beschleunigung, nach dem Versuch eine Abnahme der Pulsfrequenz. Riegel (1876) fand, wie schon Nick (s. o.), Rascherwerden des Pulses bei Inspiration, Langsamerwerden des Pulses bei der Exspiration bei jugendlichen Individuen und Reconvalescenten. Zu erwähnen sind weiter

die Arbeiten von Hoffmann (1900), Mackenzie (1901), Schmidt (1901), Lommel (1907), die sich mit der respiratorischen Arhythmie beschäftigen, d. h. Frequenzschwankungen stärkerer Art, die bei gewissen Individuen anfallsweise auftreten und die, abgesehen von der Grösse der Schwankungen, dem gewöhnlichen Typus entsprechen, also Beschleunigung bei der Inspiration, Verlangsamung bei der Exspiration. Hering (1906) meint, dass die Beschleunigung beim Inspirium, die Verlangsamung beim Exspirium normaler Weise nur bei nicht zu flacher Athmung auftrete und pathologisch sei, wenn sie schon bei leichter Athmung stark hervortrte, und auch bei sistirter Respiration, wenn auch vermindert, bestehen bleibe.

Eppinger und Hess (1910), die Hering's Beobachtungen bestätigen, fanden weiter bei „vagotonischer Disposition" Beschleunigung während tiefer Inspiration, auf der Höhe derselben Verlangsamung und raschere Schlagfolge während der Exspiration. Angeführt sei hier noch eine Untersuchung von Brat (1907). Dieser fand bei künstlichem offenem Pneumothorax Vaguspulse, die bei Ueberdruck verschwinden, und zwar in der Weise, dass bei einem gewissen Druck die normale Frequenz sich wiederherstellt, steigt der Druck über diese Grenze hinaus, so treten wieder Vaguspulse auf.

In letzter Zeit hat sich Albrecht (1910) mit dem Einfluss der Athmung auf die Herzthätigkeit eingehend beschäftigt und Untersuchungen über das Verhalten des Pulses während starker Inspiration, während des Verweilens in Inspirationsstellung und darauffolgender normaler Athmung (der sogenannten Nachwirkungsperiode) vorgenommen. Er stellt für die normale Frequenzreaction folgenden Typus auf: Beschleunigung während der Inspirationsbewegung, Unbeeinflussbarkeit der ursprünglichen Frequenz während der angehaltenen Inspiration und der Nachwirkungsperiode. Unserer Meinung nach kommt der Typus vor, ist aber nicht einmal der häufigste, jedenfalls sind bestimmte Abweichungen nicht etwa pathognostisch.

Wie wir sehen, sind die Ergebnisse der bisherigen Untersucher sehr different, und eine Nachprüfung erscheint dringend geboten.

Versuchsanordnung:

Die Versuche wurden nach einem bestimmten Schema angestellt, und zwar wurden drei verschiedene Combinationen verwandt:

1. Die Versuchsperson musste einige Zeit normal athmen, dann tief inspiriren und in maximalster Inspirationsstellung solange als möglich verharren. Dann folgte wiederum normale Athmung.

2. Die Versuchsperson musste einige Zeit normal athmen, dann tief exspiriren, und in maximaler Exspirationsstellung solange als möglich verharren. Dann folgte wiederum normale Athmung.

3. Es wurden beide Versuchsarten in der Weise combinirt, dass die Versuchsperson aufgefordert wurde, nach einer kurzen Zeit angehaltenen Inspiriums zu exspiriren, und in dieser Stellung möglichst lange zu verharren, worauf wiederum normale Athmung erfolgte.

Als Versuchspersonen kamen in Betracht Patienten der II. medicinischen Klinik der Charité mit gesundem Herzen (bis auf einen Fall von

Basedow), weiter besonders Studenten und junge Leute meiner Bekanntschaft, die sich mir in dankenswerther Weise zur Verfügung stellten, und die sämmtlich weder objectiv noch subjectiv Zeichen einer Herzschädigung darboten.

Die *Registrirung* geschah in der Weise, dass der Radialpuls der Versuchsperson mittelst der *Fleischer*'schen Glycerinpelotte auf die Trommel eines Kymographions übertragen wurde, auf der zugleich Athmung und Zeit geschrieben wurde. Dadurch war es möglich, genauere Resultate zu erhalten als *Albrecht* beim Zählen während der Auscultation, zugleich konnte man besser den Uebergang von Beschleunigung zu Verlangsamung und umgekehrt verfolgen, besonders was Schnelligkeit der Reaction anbetrifft. Manchmal wurde die Registrirung der Herzschläge mittelst des elektrocardiographischen Verfahrens vorgenommen, um etwaige Störungen im Erregungsablauf der Herzaction festzustellen. Ueber die Resultate dieser elektrocardiographischen Versuche soll in einer späteren Arbeit berichtet werden. Hier sind die Versuche nur in Bezug auf die Frequenzänderung verwerthet worden.

Bevor wir nunmehr zu den Resultaten übergehen, noch einige Worte über die *angewandte Terminologie*. Die Athembewegung wurde als *actives Inspirium* bezw. *actives Exspirium* bezeichnet, die angehaltene Athmung als *Dauerinspirium* bezw. *Dauerexspirium*. Es ist richtig, diese Perioden, wie es *Vierordt* bereits gethan hat, in zwei Theile zu zerlegen: in eine *erste Phase*, die direct auf die active Bewegung folgt, und eine *zweite Phase*, die bis zum Ende der Dauerstellung rechnet. Die darauffolgende Zeit soll (mit *Albrecht*) als *Nachwirkungsperiode* bezeichnet werden. Bei der Pulszahl wurde als *normale Frequenz* der Durchschnittswert pro Minute bei gewöhnlicher Athmung angesehen, als *Beschleunigung* eine Steigerung über diesen Werth, als *Verlangsamung* ein Herabsinken unter denselben und zwar wurden diese Frequenzänderungen ebenfalls in Pulszahlen pro Minute ausgedrückt. Die Differenz zwischen grösster Beschleunigung und stärkster Verlangsamung wurde als *Spannungsgrösse* bezeichnet, während die Zeit vom Beginn der Aenderung der Pulsfrequenz bis zum Maximum der Reaction *Reactionszeit* genannt wurde. Wenn, was in der Norm der Fall war, diese Reactionszeit ebenso lang war wie die Zeit der activen Athembewegung, so wurde dies dadurch ausgedrückt, dass die Reactionszeit als *normal* lang bezeichnet wurde. Ausdrücke, wie Veränderung resp. Verkürzung der Reactionszeit, finden dadurch ihre Erklärung.

Um nun alles dies möglichst klar und übersichtlich wiederzugeben, werden nicht alle die langen Originalcurven veröffentlicht, was auch aus practischen Gründen unmöglich wäre, da die Schreibfläche zwecks genauer Zeitmessung ziemlich schnell bewegt wurde —, sondern die Ergebnisse wurden in Tabellenform gebracht, einige typische wurden daneben graphisch dargestellt. In den Tabellen wurde als Grundlage für die Aenderung der Pulsfrequenz die normale Frequenz angenommen und die Abweichungen in Pulszahlen pro Minute ausgedrückt. Auch für die Reactionszeit wurde die eben definirte Normalzeit als Grundlage angenommen und Aenderungen in Procenten dieser Normalzeit ausgedrückt.

Bei der graphischen Darstellung galt als Abscisse die Zeit nach Secunden, als Ordinate die Pulsfrequenz in Pulszahlen pro Minute ausgehend von der Normalfrequenz und steigend (Beschleunigung) bzw. fallend (Verlangsamung) nach je 10 Pulsen pro Minute. Die Athmung wurde dann eingezeichnet und zwar: Inspirium ansteigend, Exspirium abfallend.

Resultate:

Wie schon aus der Literaturübersicht hervorgegangen sein dürfte, ist die Athmungsreaction auch bei gesunden Menschen nicht immer dieselbe. Es finden sich zahlreiche individuelle Typen. Wenn man jedoch aus allen erhaltenen Werthen Durchschnittszahlen berechnet, so kommt man zu folgenden Resultaten, die wohl die normalen Verhältnisse repräsentiren dürften.

Bei normaler Athmung und mittlerer Pulsfrequenz (60 bis 85 Pulse pro Minute) finden wir während der Inspiration eine Beschleunigung, während der Exspiration eine Verlangsamung, im ganzen eine durchschnittliche Spannungsgrösse von 12 Pulsen pro Minute.

Bei hoher Pulsfrequenz fehlte diese Pulsfrequenzänderung, desgleichen bei schneller oberflächlicher Athmung, wobei nur eine Erhöhung der Durchschnittsfrequenz im allgemeinen resultierte. Besonders interessant war folgendes Ergebniss, das mit den Versuchen Montuori's (s. u.) übereinstimmt. Liess man die Versuchsperson angestrengt schnell und tief athmen, sodass eine starke Sauerstoffanreicherung des Blutes eintrat, und so der physiologische Reiz zur Auslösung unwillkürlicher Athembewegung fehlte, und forderte die Versuchsperson in diesem Stadium auf, willkürlich Athembewegungen zu machen, so fehlte die Frequenzschwankung vollkommen und stellte sich erst allmählich wieder her (Curve 3, I u. II).

Bei tiefer Athmung nahm die Spannungsgrösse zu und stieg auf 26 Pulse pro Minute. Dabei war hauptsächlich die Beschleunigung während der Inspiration vermehrt (19 Pulse pro Minute), die Verlangsamung bei der Exspiration betrug im Durchschnitt 7 Pulse pro Minute. Auch hier wieder zeigte sich, wie auch sonst, dass bei hoher Pulsfrequenz die Reaction besonders die Beschleunigung gering ist. Bei sehr langsamer tiefer Respiration fand ich wie schon Klemensiewicz beim Inspirium zuerst eine Beschleunigung, darauf eine Verlangsamung, die während der Exspiration zuerst anhielt bzw. noch grösser wurde, dann ging noch während des Exspiriums die Frequenz zur Norm zurück.

Bei den Inspirationsversuchen (Athemstillstand in Inspirationsstellung) fand sich im Durchschnitt während des activen Inspiriums eine Beschleunigung um 14,6 Pulse pro Minute, in der ersten Phase des Dauerinspiriums eine Verlangsamung um 12 Pulse pro Minute, dann kehrte die Frequenz zur Norm zurück und blieb bis auf eine kurze Beschleunigung auch in der Nachwirkungsperiode unverändert. Dies Ergebnis entspricht also dem von Albrecht aufgestellten Normaltypus der Frequenzreaction in manchen Punkten, unterscheidet sich aber wesentlich von ihm durch die Verlangsamung in der 1. Phase des Dauerinspiriums. Zu erwähnen ist noch, dass die Spannungsgrösse der

normalen Athmung nach dem Dauerinspirium grösser war als vorher und erst allmählich wieder abnahm. Bei den Exspirationsversuchen fand sich während der activen Exspiration keine über die Norm hinausgehende Verlangsamung, in der Zeit des Dauerexspiriums eine geringe Beschleunigung, in der Nachwirkungsperiode kehrte die normale Frequenz wieder.

Bei den combinirten Athmungsversuchen zeigten sich während der Inspirationsphasen dieselben Veränderungen, wie schon oben beschrieben, die active Exspiration ruft aber hier nicht wie sonst die Ausathmungsbewegung eine Verlangsamung, sondern eine durchschnittliche Beschleunigung um 9 Pulse pro Minute hervor, der in der ersten Phase des Dauerexspiriums eine Verlangsamung derselben Grösse folgte, in der zweiten Phase stellte sich allmählich die normale Frequenz wieder her und blieb auch während der Nachwirkungsperiode unverändert.

Ursachen der Athmungsreaction.

Ehe nun jedoch die individuellen Abweichungen von der Normalreaction geschildert werden, mag eine kurze Erörterung über die Ursachen der Frequenzschwankungen bei der Athmung folgen. Zuerst betrachtete man die Rhythmusschwankungen rein mechanisch als Wirkung der durch die Athmung hervorgerufenen intrathorakalen Druckschwankungen (Haller (1766), Nick (1826), Vierodt (1855). Schon Einbrodt (1859) aber vermutete bei der exspiratorischen Verlangsamung eine Vaguswirkung, die er auf Reizung durch venöse Stauung zurückführte. Dieselbe Ansicht einer centralen Vagusreizung vertritt Landois, (1872) trotz seiner entgegengesetzten Versuchsergebnisse in Uebereinstimmung mit Brown-Séquard, welcher fand, dass die Schwankungen nach Vagusdurchschneidung fehlen. Hering (1871) nimmt eine reflectorische Wirkung von den Lungen aus auf den Vagus an, da die Schwankungen auch vorhanden waren, wenn zur Aufblähung Wasserstoff benutzt wurde, oder die arterielle Zufuhr zum Gehirn unterbunden wurde. Damit schloss er zugleich die chemische Wirkung durch den Gasaustausch in den Lungen aus. Knoll (1880) zeigte dann, dass das Aufblasen des Rippenfellsackes bei Hunden zwar Unregelmässigkeiten, aber keine Beschleunigung bewirkt, dass also die Erhöhung des intrathorakalen Drucks nicht die Frequenzsteigerung auslöst, dagegen fand sich bei brüsker Aufblähung des Pericardiums (22) eine Beschleunigung, der nach dem Herauslassen der Luft eine starke Verlangsamung folgte. Knoll schiebt diese Thatsache auf Reizung sensibler Herznerven und damit zusammenhängender Herabsetzung des Vagustonus. Sommerbrodt (1876) nimmt wie Hering, eine reflectorische Reizung des Vagus durch Erhöhung des intrabronchialen Druckes an. Auch Verworn (35) meint, dass die Frequenzschwankungen vom Vaguscentrum abhängig sind, da sie bei Apnoe verschwanden und nach der Apnoe Vaguspulse auftraten. Fredericq (10) nimmt einen Reiz an, der direct vom Athemcentrum auf das Herzregulationscentrum übergeht. Spalitta (33) glaubt nicht, dass die Reize vom Athemcentrum zum Vaguscentrum übergehen, da die Frequenzschwankungen fehlen bei curarisirten Hunden sowie bei leichter Chloroformnarkose, und schliesst daraus auf einen Reflex von der Athemmusculatur, der sowohl bei



Störung centrifugaler wie centripetaler Bahnen fehle. Weiter fand Montuori (1899), dass, wenn bei eröffnetem Thorax Sauerstoff durch die Lungen getrieben wurde, die exspiratorischen Verlangsamungen fehlen bei reichlicher Sauerstoffzufuhr, dagegen vorhanden sind bei mangelnder. Sie sei also abhängig vom Grade der Arterialisirung des Blutes. Aehnliche Resultate hatte Hewlet (17), der deshalb annimmt, dass der Reiz direct vom Respirationscentrum zum Vaguscentrum geht. Erwähnt seien hier noch die Resultate von Heller, Mayer, v. Schroetter (1892). Diese fanden bei erhöhtem Druck nach kurzer Beschleunigung Verlangsamung der Pulsfrequenz, bei Abnahme des Druckes Pulsbeschleunigung und schlossen daraus, dass die Centren den vermehrten Sauerstoffdruck durch Pulsverlangsamung zu compensiren suchen. Auch die neuesten Untersucher der respiratorischen Arhythmie nehmen als Ursache dafür theils eine grössere Reizempfänglichkeit des Vagus an (Mackenzie) bezw. eine Labilität des Vagus (Lommel) und beweisen diese Annahme damit, dass die Schwankungen auf Atropin verschwinden. Hering (1906) meint, dass die geänderte Herzthätigkeit nur der Indicator ist für ein extracardial localisirtes nervöses Geschehen. Die inspiratorische Beschleunigung sei ein Beweis für die Wirkung eines Tonus der herzhemmenden Fasern des Vagus, das Fehlen dieser Beschleunigung auch bei tiefer Athmung lasse es fraglich erscheinen, ob das Herz noch unter dem Einfluss der Herzhemmungsfasern stehe. Den Ursprung legt Hering in die Volumenänderung der Lunge. Brat (l. c.) meint, dass das mechanische Moment, welches im Ausfall der Lungenbewegung liegt, zur Pulsverlangsamung führt, da sie auch auftritt, wenn die Aufblähung der Lungen mit CO_2 geschah.

Im Gegensatz zu allen diesen Untersuchern steht Albrecht's Ansicht, der zwar für die gewöhnliche Athmung die nervösen Einflüsse anerkennt, aber für die Versuche mit modificirter Athmung andere Gesichtspunkte für maassgebend hält. Er glaubt, dass während des activen Inspiriums die vermehrte Füllung ein directer Reiz für die motorische Thätigkeit des Herzens sei, der durch günstige Ernährung unterstützt wird. In der Zeit des Dauerinspiriums fällt der Reiz des durch Aspiration dem Herzen in grösserer Menge zugeführten Blutes fort, weiter werde das Herz schlechter ernährt, daher müsse eine Verlangsamung bis zur Norm eintreten, in der Nachwirkungsperiode bedingt zwar die vermehrte Füllung einen motorischen Reiz, aber die Ernährung sei ungünstig, infolgedessen könne das Herz auf den Reiz nicht reagiren. Alle von dem so sich ergebenden Typus abweichenden Resultate hält Albrecht auf Grund dieser Theorie für Zeichen einer Myocardschädigung. Dagegen ist zu erwidern, dass ich nach Albrecht für Herzschädigung sprechende Resultate fand bei völlig gesunden Individuen, dass sich in der 1. Phase des Dauerinspiriums, in der in Folge der günstigen Ernährung des Herzens die Beschleunigung anhalten müsste, eine ziemlich rasch eintretende Verlangsamung fand, dagegen in der 2. Phase des Dauerinspiriums eher eine Beschleunigung vorkam. Auch bei Exspiration nach Dauerinspirium fand sich diese Beschleunigung, ein Zeichen, dass das Herz auch bei schlechter Ernährung auf Reize reagirt. Weiter fand sich



auch bei forcirter Athmung wie bei normaler beim Inspirium Beschleunigung, beim Exspirium Verlangsamung, nur die Spannungsgrösse wuchs, und es ist nicht ersichtlich, weshalb man für eine gleichsinnig gerichtete Reaction andere Ursachen als gewöhnlich annehmen will. Endlich zeigten auch Patienten mit starker Arhythmie und sicherer Myocarditis, wie hier nur angedeutet sei, im Durchschnittswert der Pulsperioden wenn auch weniger als in der Norm die respiratorische Wirkung ausgeprägt.

Sehen wir endlich, was Albrecht gegen nervöse Einflüsse anführt. Er meint, dass Leute mit Sinusirregularitäten, bei denen, wie er sagt, der Vagus überwiegt, bei activer Inspiration keine übermässige Beschleunigung zeigen und dass diese nicht einmal bis zum Ende des activen Inspiriums anhält. Dies scheint doch aber eher für als gegen Nervenwirkung zu sprechen, denn es beweist, dass bei den Inspirationsversuchen der überwiegende Vagustonus besonders rasch zur Wirkung kommt. Weiter führt Albrecht aus, dass auch der Gasgehalt des Blutes nicht maassgebend sein könne, da die Beschleunigung auch im Müllerschen Versuch auftrete. Man kann aber den Müllerschen Versuch nicht einfach in Parallele mit den sonstigen Athmungsversuchen stellen, hat doch Knoll (l. c.) gezeigt, dass hier die Beschleunigung während der ganzen Zeit des Versuchs anhält, dass also hier eben keine Verlangsamung (wie beim Inspirationsversuch) eintritt.

Wenn wir die ganzen Untersuchungen der früheren Zeit und unsere jetzigen überblicken, so scheint es gewiss, dass auch bei den Frequenzschwankungen bei forcirter Athmung und während der Versuche mit angehaltenem Inspirium bzw. Exspirium Nerveneinflüsse wirksam sind.

Ob bei der Wirkung der Athmung auf die Herzthätigkeit Sympathicus und Vagus in gleicher Weise wirksam sind, erscheint nach den bisherigen Untersuchungen [Stricker und Wagner (1878), Otto Frank (1897), Mackenzie (1901), Hunt (1899)] sehr zweifelhaft, und wenn es auch nicht sicher erscheint, dass, wie Eppinger und Hess (1910) meinen, respiratorische Schwankungen sich nur dann finden, wenn der Vagustonus überwiegt, so ist wohl soviel als bewiesen anzunehmen, dass das Vorhandensein respiratorischer Schwankungen für das Bestehen eines Vagustonus und einer Vaguserregbarkeit spricht [Hering (1906)].

Näher auf die Frage des Antagonismus von Sympathicus und Vagus einzugehen, ist nicht Absicht dieser Arbeit, die sich mehr mit der Wiedergabe thatsächlicher Ergebnisse als mit theoretischen Betrachtungen befassen soll.

Nur mag es erlaubt sein, zu erwähnen, dass es zunächst ausgeschlossen erscheint, die Gesammtheit der geschilderten Phänomene auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen. Es scheinen für die Wirkung der Athmung auf die Herzthätigkeit sowohl reflectorisch bedingte, wie central ausgelöste Einflüsse in Betracht zu kommen.

Für einen centralen Einfluss spricht:

1. dass die Frequenzschwankungen fehlen bzw. gering sind bei Sauerstoffanhäufung im Blut;
2. dass nach dem Dauerinspirium die Spannungsgrösse bei normaler Athmung vermehrt ist;

3. dass eine Beschleunigung sich findet in der 2. Phase des Dauerinspiriums und Dauerexspiriums, d. h. bei Athemstillstand, also nur bedingt durch Kohlensäureanreicherung.

Daraus folgt, dass Sauerstoff die Erregbarkeit der Centren herabsetzt, während Kohlensäure diese erhöht. Dass aber nicht allein dieser centrale Einfluss wirksam ist, sondern, dass dazu noch ein peripher ausgelöster Reiz kommt, dafür spricht:

1. die Schnelligkeit, mit der die Reaction eintritt;
2. dass eine Beschleunigung sich auch findet bei activem Exspirium nach Dauerinspirium, also zu einer Zeit, wo das Centrum sich in entgegengesetztem Zustand (nämlich der Kohlensäureanhäufung) befindet wie beim activen Inspirium.

Trotzdem aber nun bei der Modification der Pulsfrequenz durch die Athmung zwei Factoren maassgebend sind, kann man sich doch denken, dass der eigentliche Ablauf der Athemreaction einen einheitlichen Vorgang darstellt, in der Weise, dass der Reiz von der Peripherie ausgeht, die Grösse der Wirkung aber bedingt ist durch den Zustand des Centrums.

Für den reflectorischen Einfluss kommen in Betracht: die Lungen und das Herz. Gegen einen Reiz von den Lungen aus durch intrabronchiale Druckerhöhung spricht die Beschleunigung bei der Exspiration nach Dauerinspirium, gegen einen Reiz von der Athemmuskulatur die Versuche Montuori's. Es scheint nach allem so, als ob die Ursache im Herzen selbst liegt, indem durch Aenderung des äusseren Druckes einerseits, durch Steigerung des inneren in Folge vermehrter Füllung andererseits eine Irritation sensibler Herzganglien zustande kommt, die durch Vermittlung des N. depressor den Vagustonus herabsetzt. Nach Aufhören des äusseren Reizes bzw. bei langsam steigendem Reiz schon vorher stellt sich dann schneller oder langsamer der Vagustonus wieder her. Es wäre dies eine äusserst wichtige regulatorische Einrichtung, die bewirkte, dass einerseits der Körper möglichst constant mit Blut versorgt wird, andererseits aber die Arbeit des Herzens eine möglichst gleichmässige ist. Ich möchte hier in Uebereinstimmung mit Lommel (l. c.) die Vermuthung aussprechen, dass im Gegensatz zu Albrecht's Ansicht nicht die stärkere reflectorische Reaction des Herzens für eine Myocardschädigung spricht, sondern vielmehr die mangelnde Reaction, abgesehen natürlich von central bedingter.

Auf Grund dieser Theorie, die ja durchaus im Einklang mit den bisherigen Resultaten in Thierexperimenten steht, lassen sich auch die abweichenden Resultate ungezwungen und eindeutig erklären, zu deren Besprechung wir nun übergehen wollen.

Specielle Resultate.

Was zunächst die Frequenzreaction bei normaler Athmung betrifft, so hat sich gezeigt, dass die Spannungsgrösse sehr variabel ist. Zuerst fehlt die Frequenzschwankung, wie schon erwähnt, unter verschiedenen Umständen; bei schnellem Puls und bei Sauerstoffsättigung des Blutes. Bei den Fällen mit hoher Durchschnittsfrequenz traten Frequenzschwankungen ein nach vorherigem Dauerinspirium, eine Thatsache, die wir bereits angeführt haben. In den Fällen, in denen eine Frequenzreaction vorhanden war, schwankte die Spannungsgrösse zwischen 6 und 24 Pulsen pro Minute, und zwar zeigte sich ein Zusammenhang zwischen



der Spannungsgrösse und der normalen Frequenz. Betrachten wir nun die Reactionszeit, so finden wir, dass nicht immer die Pulsbeschleunigung mit der Inspirationsbewegung, die Verlangsamung mit der Exspirationsbewegung zeitlich zusammenfällt, sondern in vielen Fällen ist ein grösseres oder geringeres Intervall zwischen Beginn der Athembewegung und Eintritt

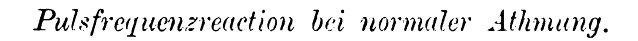
Curve 1.

0 I
0 II
0 III
0 IV
0 V
0 VI
0 VII a VII b

Respiration — Pulsfrequenz

Ansteigend: Inspirium. Abfallend: Exspirium.

Ansteigend: Beschleunigung. Abfallend: Verlangsamung.


Pulsfrequenzreaction bei normaler Athmung.

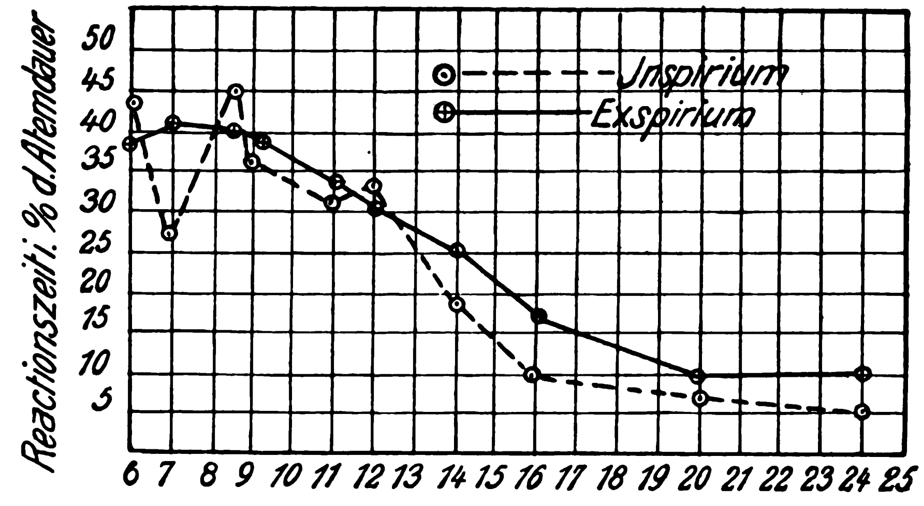
der entsprechenden Frequenzänderung (Curve 1, I—III), in manchen Fällen folgte letztere so spät, dass die Beschleunigung in das Stadium der Exspiration, die Verlangsamung in das der Inspiration fiel (Curve 1, IV). In einzelnen Fällen zeigten sich auch Schwankungen in der Reactionszeit (Curve 1, V, VI), die vielleicht mit einer Veränderung der Erregbarkeit der Centren zusammenhängen. Auf diese Thatsache weist auch Mackenzie hin, indem er sagt, dass die Pulsschwankungen nicht immer identischen Respirationsphasen entsprechen.

Wenn man nun die nachstehende Tabelle sowie die dazu gehörige graphische Darstellung (Curve 2) betrachtet, bemerkt man, dass zwischen

Tabelle I. Ergebnisse der Versuche bei normaler Athmung.

Mittlere Pulsfrequenz pro Minute	Frequenzspannung in Pulszahlen pro Minute	Mittlere Dauer eines Athemzuges in Secunden	Reactionszeit in Procenten der Athemdauer	
			bei Inspirium	bei Exspirium
60	6,0	3,0	42	38
75	7.5	3,8	27	41
85	8,5	3.2	45	40
60	9,0	2,2	36	36
75	11,0	3,8	32	32
60	11,0	4,0	33	30
75	11,0	2,8	22	25
75	12,0	3,8	32	32
65	12,0	2,2	35	32
85	14,0	2,7	19	25
65	16,0	5,4	10	16
75	16,0	4,8	9	17
70	20,0	4,2	7	10
70	20,0	4,5	7	7
85	24,0	4,2	5	10

Curve 2.



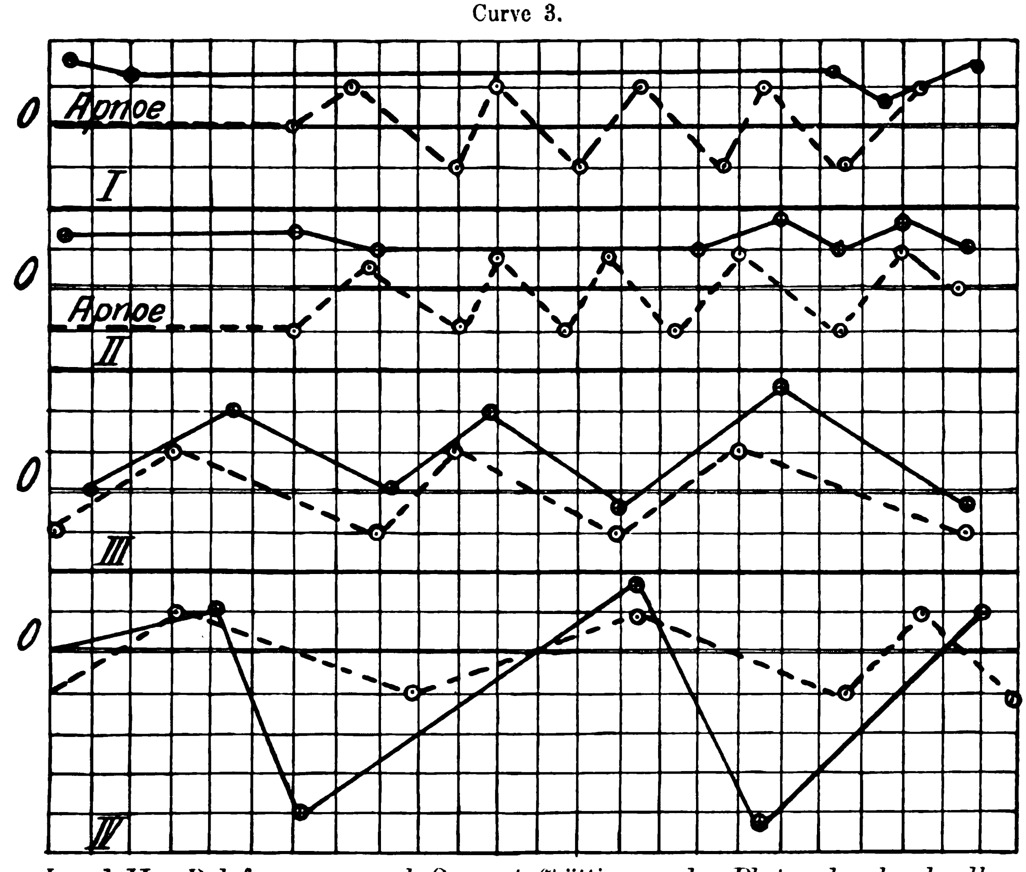
Frequenzspannung in Pulszahlen pro Minute.

Athemdauer, Spannungsgrösse und Reactionszeit ein auffallender Parallelismus besteht, in der Weise, dass mit Zunahme der Spannungsgrösse die Reactionszeit, ausgedrückt in Procenten der mittleren Athemdauer ab-

nimmt und zwar besonders typisch beim Exspirium, weniger gleichmässig aber doch deutlich beim Inspirium. Daraus ergiebt sich der Schluss, dass mit erhöhter Erregbarkeit der Centren nicht nur die Stärke, sondern auch die Schnelligkeit der Reaction wächst. Diese Ergebnisse werden bestätigt durch die Thatsache, dass bei normaler Athmung nach Dauerinspirium sich nicht nur eine Zunahme der Spannungsgrösse zeigte, sondern auch eine Verkürzung der Reactionszeit sich fand (Curve 1, VIIa und b).

Bei forcirt tiefer Respiration zeigte sich in zwei Fällen (Tabelle II, 1, 2, Curve 3, III) eine Beschleunigung während der Inspiration um 20 bis 25 Pulse, der während der Exspiration die normale Frequenz folgte; die Reactionszeit war normal. Fall 3 (Tabelle II) unterscheidet sich

Curve 3.



I und II. Pulsfrequenz nach Sauerstoffsättigung des Blutes durch schnelle forcirte Athmung. III und IV. Frequenzreaction bei tiefer Inspiration.

Tabelle II. Ergebnisse der Versuche mit forcirter Athmung.

Durchschnittliche Pulsfrequenz	Dauer eines Athemzuges in Secunden	Reaction bei tiefer Inspiration	Reaction bei tiefer Exspiration	Reactionszeit in Procenten der mittleren Athemdauer	
				bei Inspiration	bei Exspiration
70	7	+ 20	0	150	50
85	4,2	+ 25	0	100	100
60	8	+ 18	0	40	30
100	4,5	+ 10	0	33	20
85	4,2	+ 11	— 35	100	40

von den erwähnten dadurch, dass die Frequenzschwankung sowohl bei Inspiration wie bei Exspiration sehr rasch eintrat. Fall 4 (Tabelle II) zeigte bei hoher Durchschnittsfrequenz eine geringe Beschleunigung während der Inspiration, bei der Exspiration stellte sich rasch die normale Frequenz wieder her.

Ein abweichendes Ergebniss bot Fall 5 (Tabelle II, Curve 3, IV). Hier fand sich nämlich bei einer normalen Pulsfrequenz von 85 Pulsen pro Minute während der Inspiration eine Beschleunigung um 11 Pulse mit normaler Reactionszeit, während der Exspiration dagegen eine Verlangsamung um 35 Pulse, die schon nach der Hälfte der normalen Reactionszeit ihr Maximum erreicht hatte, worauf die Frequenz zu ihrem Durchschnittswerth zurückkehrte.

Wir kommen nunmehr zu den eigentlichen Respirationsversuchen und zwar zunächst zu den Inspirationsversuchen, bei welchen Wirkung von activem Inspirium, Dauerinspirium und nachfolgender normaler Athmung untersucht werden sollte.

Es fanden sich zunächst Fälle, bei denen die Reaction überaus gering war, wiederum diejenigen mit hoher normaler Pulsfrequenz (100 Pulse pro Minute) (Tabelle III, 1, Curve 4, I, II). Sie zeigten während der activen Inspiration eine Beschleunigung von 5—8 Pulsen, die in der 1. Phase des Dauerinspiriums verschwand, ohne dass sich im Laufe des Versuchs sonst eine Frequenzschwankung herausstellte. Dann fanden sich Menschen (Tabelle III, 3—7), die während des activen Inspiriums eine Beschleunigung um 10—20 Pulse aufwiesen mit normaler Reactionszeit, darauf folgte in der Phase des Dauerinspiriums die normale Frequenz, in den meisten Fällen ebenso schnell wie die Beschleunigung, nur in Fall 6 trat die Reaction sehr schnell ein. Während des Dauerinspiriums zeigte sich entweder keine Reaction (Fall 5, 6, 7) oder eine allmählich eintretende geringe Beschleunigung (6—7 Pulse pro Minute, Fall 3, 4). Desgleichen zeigte sich in der Nachwirkungsperiode entweder keine Reaction (Fall 5, 6, 7) oder eine Erhöhung der Durchschnittsfrequenz um 15 Pulse pro Minute (Fall 3, 4). Fall 8 (Tabelle III Curve 4, III) zeigte während der activen Inspiration eine Beschleunigung um 20 Pulse, in der 1. Phase des Dauerinspiriums war die Beschleunigung etwas geringer, sie betrug 10 Pulse pro Minute; doch stieg die Frequenz in der 2. Phase bald wieder auf 20 Pulse pro Minute und erst in der Nachwirkungsperiode stellte sich nach kurzer weiterer Beschleunigung die normale Frequenz wieder her.

Neben diesen Fällen, in denen wir nur Beschleunigung finden, giebt es andere, in denen eine Verlangsamung gegen die Norm unter bestimmten Verhältnissen eintrat. Zwar blieb in allen Fällen (Tabelle III, 9—14, s. Curve 4, IV) die Beschleunigung während des activen Inspiriums, aber in der 1. Phase des Dauerinspiriums fand sich im Gegensatz zu den bisherigen Fällen eine Verlangsamung um 7—15 Pulse pro Minute. Die Reactionszeit war in Fall 10—14 normal, nur in Fall 9 folgte die Verlangsamung um 10 Pulse der anfänglichen, ziemlich grossen Beschleunigung von 22 Pulsen sehr rasch. In der 2. Phase des Dauerinspiriums ging die Pulsfrequenz entweder bis zur Norm zurück (Fall 9,



Curve 4.

I II III IV V

0 0 0 0 0

Frequenzreaction bei den Inspirationsversuchen.



Tabelle III. Ergebnisse der Inspirationsversuche.

Reactionsgrösse in Pulszahlen pro Minute. — Reactionszeiten in Procenten der Dauer der activen Athembewegung.

No.	Pulsfrequenz pro Minute	Actives Inspirium		I. Phase des Dauerinspiriums		II. Phase des Dauer-inspiriums	Nachwirkungszeit	
		Reactions-grösse	Reactions-zeit	Reactions-grösse	Reactions-zeit	Reactions-grösse	Reactions-grösse	Reactions-zeit
1	100	+ 5	30	0	50	0	0	—
2	100	+ 8	50	0	50	0	+ 15	100
3	65	+ 20	100	0	100	+ 7	+ 15	100
4	60	+ 15	100	0	100	+ 6	+ 15	200
5	65	+ 12	100	0	150	0	0	—
6	85	+ 18	100	0	40	0	0	—
7	75	+ 10	100	0	150	0	0	—
8	60	+ 20	100	+ 10	100	+ 20	0	100
9	65	+ 22	80	— 10	50	0	0	—
10	65	+ 18	100	— 8	100	0	— 7	100
11	80	+ 12	100	— 15	100	+ 8	+ 15	200
12	75	+ 10	100	— 15	200	— 15	0	100
13	75	+ 15	100	— 10	100	0	+ 10	100
14	65	+ 13	100	— 15	100	+ 15	+ 15	100
15	70	+ 10	100	— 35	50	0	0	—
16	80	+ 8	100	— 20	60	0	0	—
17	85	+ 9	100	— 42	40	— 25	0	100
18	75	+ 11	100	— 37	50	0	— 30	50
19	60	+ 22	100	0	100	+ 12	— 24	40
20	100	0	—	— 35	200	— 30	0	150
21	120	0	—	0	—	— 48	0	500

10, 13) oder es folgte eine geringe Beschleunigung (8—15 Pulse, Fall 11, 14). In Fall 12 blieb die Verlangsamung während des ganzen Dauerinspiriums bestehen. In der Nachwirkungsperiode zeigte sich entweder normale Durchschnittsfrequenz (Fall 9, 12), eine geringe Beschleunigung (Fall 11, 13, 14), eine geringe Verlangsamung um 7 Pulse (Fall 10).

Während in den bisherigen Fällen die Verlangsamung im Verhältniss zur Beschleunigung geringer war bzw. sie nur wenig übertraf, zeigten die folgenden Fälle eine Verlangsamung, die an Stärke die Beschleunigung bei weitem überstieg. In diesen Fällen (Tabelle III, 15—18, Curve 4, V) fand sich nach einer geringen Beschleunigung während der activen Inspiration um 8—11 Pulse pro Minute, während der 1. Phase des Dauerinspiriums eine Verlangsamung um 20—42 Pulse pro Minute. Das Charakteristische der Reaction war neben ihrer Stärke die Schnelligkeit mit der sie ihr Maximum erreichte, um dann in allen Fällen bis auf Fall 17 in der 2. Phase des Dauerinspiriums der normalen Frequenz ebenso rasch Platz zu machen. Nur in Fall 17, in dem die anfängliche Verlangsamung 42 Pulse pro Minute betragen hatte, blieb auch während der 2. Phase des Dauerinspiriums eine Verlangsamung um 25 Pulse bestehen und erst in der Nachwirkungsperiode stellte sich die normale Frequenz wieder her. Die Durchschnittsfrequenz blieb in der Nachwirkungszeit unverändert bei Fall 15 u. 16, während Fall 18 in dieser Periode wiederum nach einer kurzen Beschleunigung eine starke Verlangsamung um 30 Pulse zeigte, die rasch eintrat und vorüber ging.

Eine ähnliche so schnell abklingende Verlangsamung um 24 Pulse pro Minute in der Nachwirkungszeit wies auch Fall 19 auf, der im übrigen folgende Reaction darbot: Beschleunigung um 22 Pulse während der activen Inspiration, normale Frequenz während der 1. Phase des Dauerinspiriums, allmähliche Beschleunigung um 12 Pulse in der 2. Phase.

Eine starke Verlangsamung in der Nachwirkungszeit fand sich weiter in einem Falle (Curve 5, II), bei dem der Inspirationsversuch angestellt wurde, nachdem vorher das Blut durch forcirte Athmung mit Sauerstoff gesättigt war, so dass keine unwillkürliche Athembewegung ausgeführt wurde. Dabei zeigte sich bei activer Inspiration eine Beschleunigung um 7 Pulse pro Minute, in der 1. Phase des Dauerinspiriums stellte sich langsam die normale Frequenz wieder her, worauf die Frequenz in der 2. Phase des Dauerinspiriums langsam um 18 Pulse pro Minute stieg. In der Nachwirkungsperiode trat dann rasch eine Verlangsamung um 25 Pulse pro Minute ein und auch eine Zeit lang nachher blieb die Durchschnittsfrequenz um 15 Pulse unter der Norm, um erst allmählich zu dieser zurückzukehren.

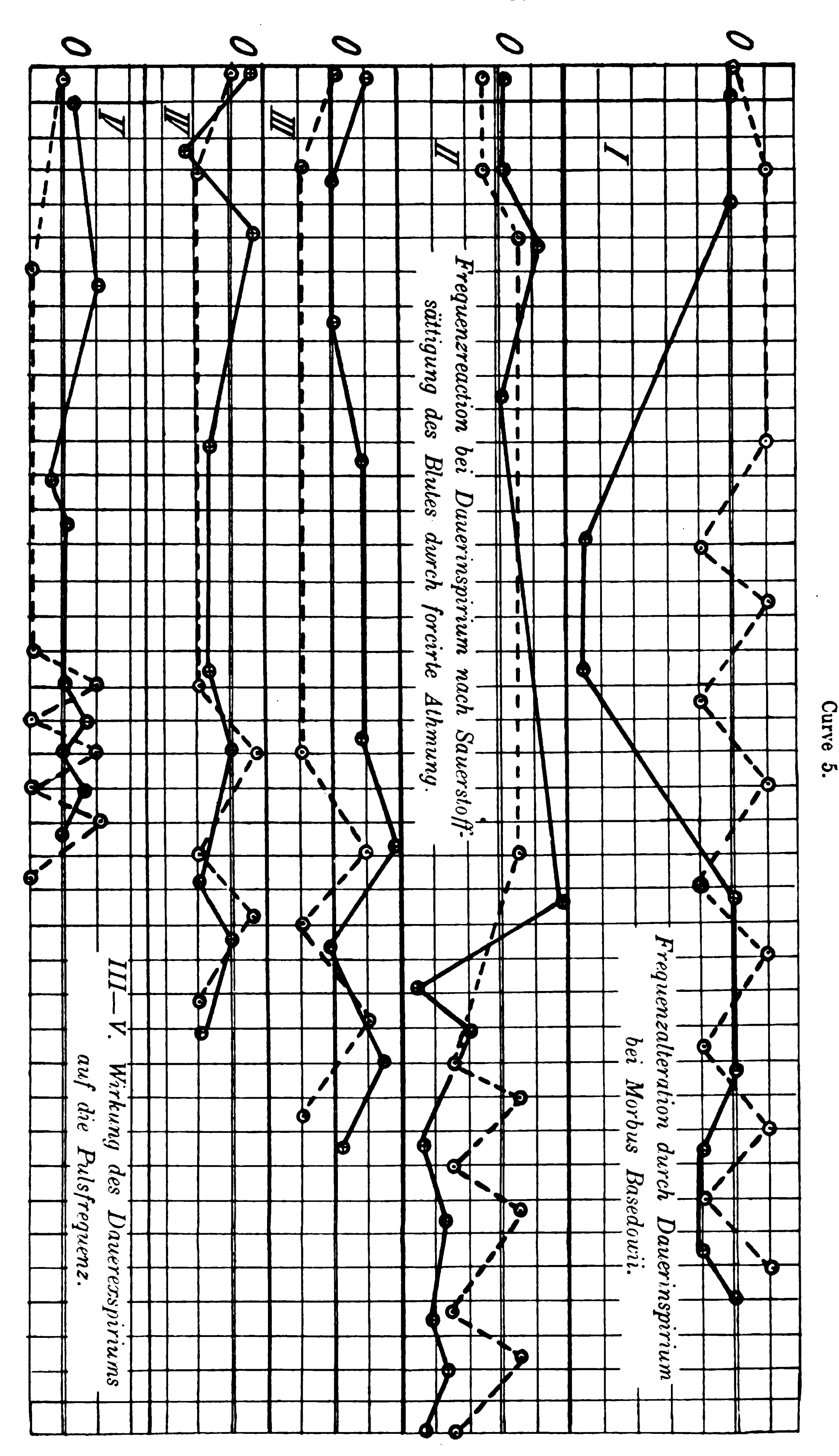
Im Gegensatz zu diesen Fällen, in denen die Verlangsamung rasch ihr Maximum erreichte und dann wieder abklang, trat bei Fall 20, Tabelle III, der sich durch hohe Durchschnittsfrequenz von 100 Pulsen pro Minute auszeichnete, nachdem die Frequenz während der activen Inspiration unverändert geblieben war, im Laufe des Dauerinspiriums eine langsam zunehmende Verlangsamung um 35 Pulse pro Minute ein, die während der ganzen Dauer des angehaltenen Inspiriums auf ihrer Höhe blieb, und erst während der Nachwirkungszeit allmählich der normalen Frequenz Platz machte.

Im Zusammenhang mit diesem Ergebniss sei hier noch das Resultat eines Falles von Morbus Basedowii erwähnt (Fall 21, Tabelle III, s. Curve 5, No. I), das dem vorhergehenden sehr ähnlich ist. Es fand sich auch hier — bei einer normalen Frequenz von 120 Pulsen pro Minute — während des activen Inspiriums keine Reaction, dann trat allmählich eine Verlangsamung um 48 Pulse pro Minute ein, die während des ganzen Dauerinspiriums und der Nachwirkungszeit anhielt, und erst ganz langsam kehrte die Frequenz zur Norm zurück.

Wir kommen nunmehr zu den Exspirationsversuchen. Hierbei zeigte sich, dass die meisten Fälle (Tabelle IV, 1—5, s. Curve 5, No. III) dem oben erwähnten Durchschnittsresultat entsprachen, d. h. bei der activen Exspiration keine über die Norm hinausgehende Verlangsamung, während des Dauerexspiriums entweder keine Veränderung (Fall 1) oder eine geringe Beschleunigung von 6—10 Pulsen, in der Nachwirkungsperiode bleibt die Beschleunigung zuerst bestehen, allmählich stellt sich die normale Frequenz wieder her.

Fall 6 zeigte insofern ein abweichendes Resultat, als schon in der 1. Phase des Dauerexspiriums sich eine Beschleunigung um 14 Pulse zeigte, während in der 2. Phase die Frequenz zur Norm zurückkehrte und während der Nachwirkungszeit nur eine kurze Beschleunigung um 6 Pulse erfuhr.




0
0
0
0
0
I
II
III
IV
V
Frequenzalteration durch Dauerinspirium bei Morbus Basedowii.
Frequenzreaction bei Dauerinspirium nach Sauerstoffsättigung des Blutes durch forcirte Athmung.
III—V. Wirkung des Dauerexspiriums auf die Pulsfrequenz.

Curve 5.

Tabelle IV. Ergebnisse der Exspirationsversuche.

Reactionsgrösse in Pulszahlen pro Minute. — Reactionszeit in Prozenten der Dauer der activen Athembewegung.

No.	Puls-frequenz pro Minute	Actives Exspirium		I. Phase des Dauerexspiriums		II. Phase des Dauer-exspiriums	Nachwirkungszeit	
		Reactions-grösse	Reactions-zeit	Reactions-grösse	Reactions-zeit	Reactions-grösse	Reactions-grösse	Reactions-zeit
1	65	0	100	0	—	0	+ 7	100
2	60	0	100	0	—	+ 6	+ 6	—
3	70	0	100	0	—	+ 7	+ 12	100
4	80	0	100	0	—	+ 8	+ 8	—
5	100	0	—	0	—	+ 10	+ 10	—
6	65	0	100	+ 14	200	0	+ 6	100
7	70	— 10	50	+ 10	50	— 10	0	100
8	65	+ 7	100	— 4	100	0	0	—

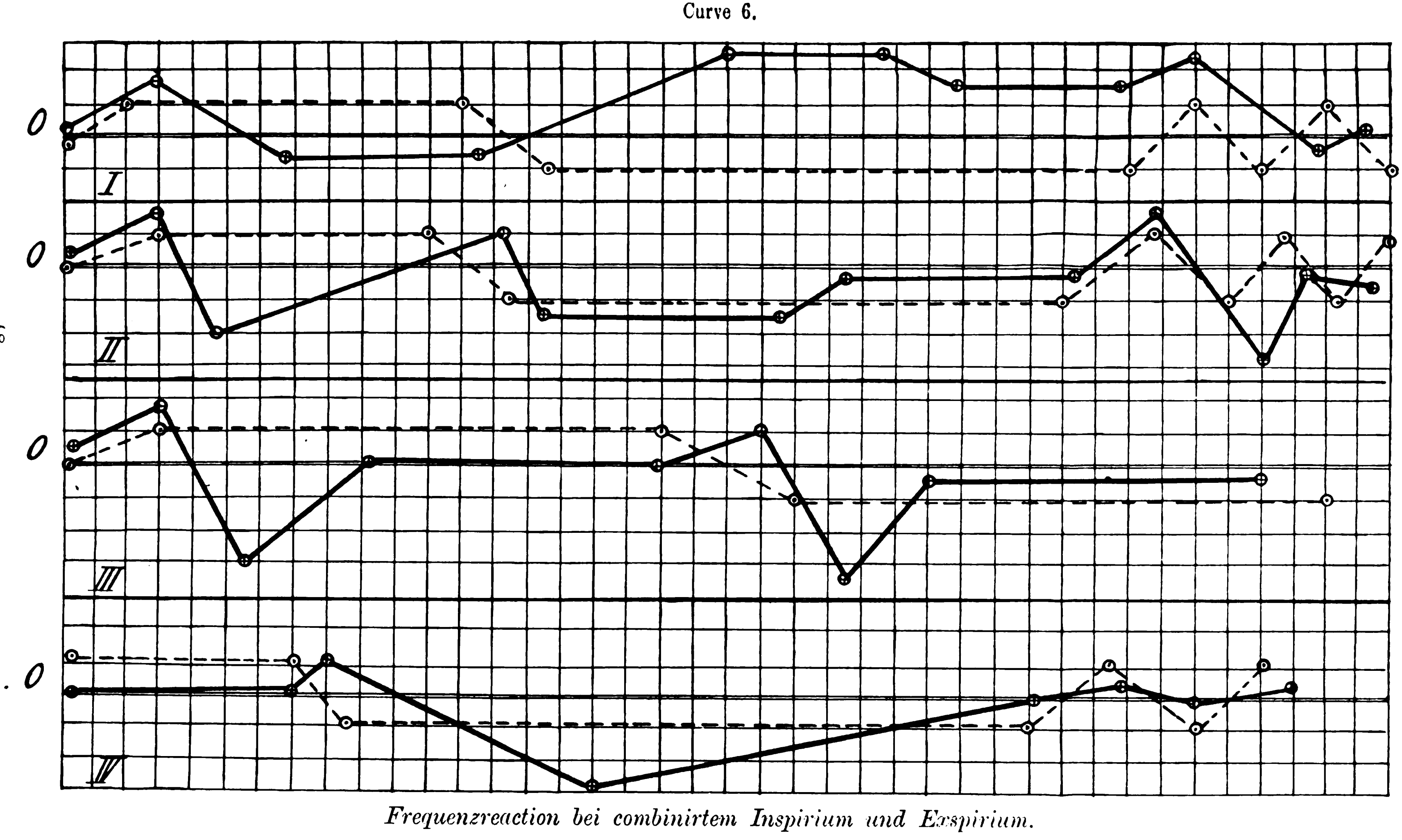
Fall 7 s. Curve 5, No. IV zeigte während der Exspiration eine rasch eintretende Verlangsamung um 10 Pulse, in der 1. Phase des Dauerexspiriums folgte dann eine Beschleunigung um 10 Pulse, darauf trat wieder eine Verlangsamung um 10 Pulse ein, und erst in der Nachwirkungsperiode stellte sich die normale Frequenz wieder her.

Ein besonders interessantes Ergebniss bei Fall 8 (s. Curve 5, No. V). Hier zeigte sich nämlich während der Exspirationsbewegung eine Beschleunigung um 7 Pulse pro Minute, der dann in der 1. Phase des Dauerexspiriums eine Verlangsamung um 4 Pulse pro Minute folgte, worauf die Frequenz zur Norm zurückkehrte und auch während der Nachwirkungszeit unverändert blieb.

Wir kommen nunmehr zu den Ergebnissen mit combinirter Athmung: actives Inspirium, Dauerinspirium, actives Exspirium, Dauerexspirium und normale Athmung. Die Inspirationsperiode bot im ganzen dieselben Veränderungen der Pulsfrequenz, die wir bereits oben beschrieben haben, es sei deshalb hier für diese Zeit nur auf die tabellarische Zusammenstellung auf Tabelle V hingewiesen. Genauer besprechen wollen wir nur die Ergebnisse der Exspirationssperiode. Zunächst fanden sich Fälle (Tabelle V, 1, 2), s. Curve 6, No. I, bei denen nach einem reactionslosen Dauerinspirium während des activen Exspiriums sich eine Beschleunigung um 20—22 Pulse pro Minute zeigte, während des Dauerexspiriums blieb eine Beschleunigung um 10—15 Pulse bestehen, die während der Nachwirkungsperiode auf 15—20 Pulse stieg. Fall 3 (s. Curve 6, No. II) zeigte nach einer Verlangsamung um 20 Pulse pro Minute während des Dauerinspiriums bei der activen Exspiration eine Rückkehr zur normalen Frequenz, die auch während des Dauerexspiriums bestehen blieb, um erst in der Nachwirkungsperiode eine Beschleunigung um 14 Pulse zu erfahren.

Fall 4—7 zeigten nach einer Beschleunigung um 10—20 Pulse während des activen Exspiriums in der 1. Phase des Dauerexspiriums eine Verlangsamung um 10—15 Pulse, die bei Fall 4 u. 5 in normaler Reactionszeit erfolgte, bei Fall 6—7, die schon in der 1. Phase des Dauerinspiriums eine rasch erfolgende Verlangsamung um 20—25 Pulse gezeigt hatten, dagegen in der Hälfte der normalen Reactionszeit.

Curve 6.



Frequenzreaction bei combinirtem Inspirium und Exspirium.

Tabelle V. Ergebnisse der combinirten Respirationsversuche.

Reactionsgrösse in Pulszahlen pro Minuten. — Reactionszeit in Prozenten der Dauer der activen Athembewegung.

Nummer	Pulsfrequenz pro Min.	Actives Inspirium		I. Phase d. Dauerinsp.		II. Phase des Dauerinspiriums Reactionsgrösse	Actives Exspirium		I. Phase d. Dauerexsp.		II. Phase des Dauerexspiriums Reactionsgrösse	Nachwirkung	
		Reactionsgrösse	Reactionszeit	Reactionsgrösse	Reactionszeit		Reactionsgrösse	Reactionszeit	Reactionsgrösse	Reactionszeit		Reactionsgrösse	Reactionszeit
1	75	+ 15	100	— 8	100	0	+ 22	200	—	—	+ 15	+ 20	100
2	75	+ 20	100	— 8	100	0	+ 20	200	—	—	+ 10	+ 15	100
3	70	+ 10	100	— 20	80	— 20	0	100	—	—	0	+ 14	100
4	85	+ 15	100	0	100	0	+ 20	100	— 15	100	— 10	0	100
5	85	+ 10	100	— 25	100	0	+ 10	100	— 10	100	— 10	— 6	100
6	75	+ 12	100	— 20	60	0	+ 10	100	— 15	50	— 10	— 30	50
7	85	+ 10	100	— 25	50	0	+ 15	50	— 12	50	— 8	— 8	—
8	100	0	—	0	—	0	+ 10	100	— 30	500	— 10	0	200
9	85	+ 15	100	— 35	60	0	+ 8	80	— 40	40	0	—	—

In der 2. Phase des Dauerexspiriums blieb die Verlangsamung fast unverändert bestehen, ebenso bei Fall 5—7 noch in der Nachwirkungszeit, während in Fall 4 sich bald die normale Frequenz wieder einstellte und in Fall 6 sich auch in der Nachwirkungszeit eine schnell eintretende und rasch wieder nachlassende Verlangsamung um 30 Pulse pro Minute zeigte.

Wir kommen nunmehr zu zwei Fällen (Tabelle V, 8, 9), die nach einer Beschleunigung um 8—10 Pulse während des activen Exspiriums in der 1. Phase des Dauerexspiriums eine Verlangsamung um 30 bis 40 Pulse darboten, doch unterschieden sich die Fälle insofern wesentlich, als bei Fall 8 (s. Curve 6, No. IV), der sich sonst durch hohe normale Frequenz des Pulses (100 Pulse pro Minute) auszeichnete, die Reaction ganz langsam eintrat und nur allmählich während der 2. Phase der Puls etwas schneller wurde, während bei Fall 9 (s. Curve 6, No. III), der schon während der 1. Phase des Dauerinspiriums eine plötzlich erfolgende Verlangsamung gezeigt hatte, die Reaction schnell ihr Maximum erreichte, und dann ebenso rasch sich die normale Frequenz wieder herstellte.

Schluss.

Ueberblicken wir nunmehr die gesammten Ergebnisse und sehen, inwieweit wir die Theorien, die wir anfangs entwickelt haben, auch auf die abweichenden Fälle anwenden können, so finden wir, dass ganz allgemein zu unterscheiden ist zwischen solchen, bei denen die Beschleunigung überwiegt und anderen, bei denen die Verlangsamung vorherrscht. Da nun die Beschleunigung sich an Stellen findet, wo schon normaler Weise — wenn auch in geringerem Grade — eine solche Reaction vorhanden ist, also bei der activen Inspiration, in der 2. Phase des Dauerinspiriums und Dauerexspiriums, sowie bei activer Exspiration nach Dauerinspirium, ebenso die Verlangsamung in der 1. Phase des Dauerinspiriums, des Dauerexspiriums und in der Nachwirkungszeit, so ist es ohne weiteres klar, dass auch bei den abweichenden Resultaten dieselben Factoren wirksam sind wie bei den Normalresultaten und da



wir dort Nerveneinfluss angenommen haben, so müssten die Abweichungen dadurch zustande kommen, dass eben der Tonus des Nerven geändert ist. Ob auch der Sympathicus direct an der Entstehung der Frequenzschwankung bei der Athmung betheiligt ist, das kann und soll in dieser Arbeit nicht entschieden werden; soviel scheint aber festzustehen, dass zum Mindesten die centrale Erhöhung des Sympathicustonus imstande ist, die reflectorische Aenderung der Herzfrequenz zu beeinflussen bzw. aufzuheben, wie schon Eppinger und Hess (1910) angegeben haben. Es zeigt sich dies bei den Fällen mit hoher Durchschnittsfrequenz, wo bei Reizen nur eine geringe Beschleunigung eintritt, zugleich finden wir an den Stellen, wo normal eine Verlangsamung vorhanden sein sollte, in diesen Fällen entweder keine Reaction oder, soweit sie sich zeigt, tritt sie ganz langsam ein, d. h. zugleich mit der Erhöhung des Sympathicustonus ist die Erregbarkeit des Antagonisten — des Vagus — herabgesetzt. Dass hingegen, wie Eppinger-Hess (1910) meinen, stärkere respiratorische Arhythmie sich nur bei Bradycardie, d. h. bei dauernd erhöhtem Vagustonus findet, muss auf Grund unserer Ergebnisse bestritten werden, da sich starke Schwankungen der Frequenz selbst bei Pulszahlen von 85—90 pro Minute zeigten. Daraus folgt, dass grössere Erregbarkeit des Vagus nicht unbedingt an hohen Vagustonus gebunden ist.

Die Wirkung des Vagus zeigt sich theils in langanhaltender Verlangsamung in der 1. Phase des Dauerinspiriums, der eine langdauernde Beschleunigung in der 2. Phase folgt, — vielleicht beruht diese Erscheinung, wie man auf Grund von Experimenten von Durdufi (4) annehmen kann, darauf, dass bei Venosität des Blutes das Adrenalin besser wirken kann als bei Sauerstoffsättigung — theilweise zeigt sich eine Labilität des Nerven in der Weise, dass die Reaction rasch ansteigt und schnell wieder abfällt.

Es hat sich also gezeigt, dass die Athmungsreaction gesunder Individuen nicht so typisch verläuft, wie man bisher angenommen hat und es scheint also wenigstens die Möglichkeit gegeben zu sein, mit Hilfe der Athemreaction zu untersuchen, wie sich die nervöse Regulation des Herzens verhält, und aus Grösse und Schnelligkeit der Reaction Schlüsse auf Tonus und Erregbarkeit der Herznerven zu ziehen.

Herrn Prof. G. F. Nicolai spreche ich für die Anregung und die gütige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen Dank aus.

Literaturverzeichniss.

1. Albrecht, Die Athmungsreaction des Herzens. 1910.
2. Brat, Ueber eine reflectorische Beziehung zwischen Lungenbewegung und Herzthätigkeit. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1907.
3. v. Cyon, Die Nerven des Herzens. Uebersetzt von Heusner. Berlin 1907.
4. Durdufi, Die Asphyxie als Cardiotonicum. Archiv f. exp. Pathol. Bd. 43.
5. Einbrodt, Sitzungsberichte der Kaiserlichen Academie der Wissenschaften zu Wien. 1859. Bd. 40. II. Abth.
6. Engelmann, Das Herz und seine Thätigkeit im Lichte neuerer Forschung. Festrede. Leipzig 1903.



7. **Eppinger** und **Hess**, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. 1909. Bd. 67 u. 68.
8. **Eppinger** und **Hess**, Die Vagotonie. Sammlung klin. Abhandlungen von Prof. v. Noorden. Berlin 1910.
9. **Frank**, Verlangsamung und Beschleunigung des Herzschlags. Sitzungsber. der Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. München 1897. H. 1.
10. **Frédéricq**, Cit. nach Hermann: Lehrbuch der Physiologie.
11. **Haller**, Elementa physiologica 1766, cit. nach Heinricius und Cronecker. Abhandl. der math.-phys. Klasse der Kgl. sächs. Academie der Wissenschaften. 1888. Bd. 14.
12. **Heller**, **Mayer**, **v. Schroetter**, Physiologisches Verhalten des Pulses bei Veränderungen des Luftdrucks. Zeitschr. f. klin. Med. 1892. Bd. 33 u. 34.
13. **Hering**, H., Sitzungsber. d. Kaiserl. Acad. d. Wissensch. Wien 1871. Bd. 64.
14. **Hering**, H. E., Die Unregelmässigkeiten der Herzthätigkeit. 23. Congress f. innere Med. 1906.
15. **Hermann**, Lehrbuch der Physiologie.
16. **Terné van der Heul**, De invloed der respiratiephasen up den duur der hartsperioden. Arch. voor genees en natuurk. Cit. nach Virchow's Jahresber. 1867. I.
17. **Hewlet**, The common cardiac arythmias and their clinical signifiance. Intern. clinics. Vol. IV. 17. series. p. 47. Cit. nach Schmidt's Jahrbücher.
18. **Hoffmann**, Pathologie und Therapie der Herzneurosen. 1910.
19. **Hunt**, Direct and reflex acceleration of the mammalian heart. Amer. journ. of physiol. 1899. Cit. nach Hermann's Jahresber. 1899.
20. **Klemensiewicz**, Ueber den Einfluss der Athembewegungen auf die Form der Pulscurve beim Menschen. Ber. d. Kaiserl. Acad. d. Wissensch. Wien 1876. Bd. 74. III.
21. **Knoll**, Ueber den Einfluss modificirter Athmung auf den Puls des Menschen. Lotos, Jahrbuch f. Naturwiss. 1880.
22. **Derselbe**, Ueber die Folgen der Compression des Herzens und der grossen Gefässe. Prager med. Wochenschr. VII. Jahrg.
23. **Krehl**, Ueber nervöse Herzerkrankungen und den Begriff der Herzschwäche. Münchener med. Wochenschr. 1906.
24. **Landois**, Die Lehre vom Arterienpuls. Berlin 1882.
25. **Lommel**, Klinische Beobachtungen über Herzarhythmien. Habil.-Schr. Jena 1907.
26. **Ludwig**, Müller's Archiv. 1854. Cit. nach Vierordt.
27. **Mackenzie**, Lehrbuch der Herzkrankheiten. Uebersetzt von Dr. F. Grote. 1907.
28. **Montuori**, Sulle oszillationi respiratorii della pressione del sangue. Rendiconti dell'acad. fis.-math. di Napoli 1899. Bd. IV. Cit. nach Hermann's Jahresber. 1899.
29. **Nick**, Beobachtungen über die Bedingungen, unter denen die Häufigkeit des Pulses im gesunden Zustand wechselt. Tübingen 1826.
30. **Riegel**, Ueber die respiratorischen Aenderungen des Pulses und den Pulsus paradoxus. Zeitschr. f. klin. Med. 1876.
31. **Schmidt**, Beiträge zur Kenntniss der Herzneurosen. D. med. Woch. 1901. H. 16.
32. **Sommerbrodt**, Die reflectorischen Beziehungen zwischen Lunge, Herz und Gefässen. Zeitschr. f. klin. Med. 1881. Bd. 2.
33. **Spalitta**, Sur les modifications respiratoires du rythme cardiaque. Arch. ital. de biol. Bd. 35.
34. **Stricker** und **Wagner**, Untersuchungen über die Ursprünge und die Function der beschleunigenden Herznerven. Sitzungsber. der Kaiserl. Acad. der Wissensch. Wien 1878. Bd. 77. III.
35. **Verworn**, Zur Analyse der dyspnoischen Vagusreizung.
36. **Vierordt**, Die Lehre vom Arterienpuls in gesunden und kranken Zuständen. Braunschweig 1855.
37. **Wenkebach**, Die Arhythmie als Ausdruck bestimmter Functionsveränderungen des Herzens. Leipzig 1903.



X.

Aus der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité.

Die Verwendung eines Gelatinehäutchens für die Registrirung des Herzschalls.

Von

Dr. **Reinhard Ohm,**

Stabsarzt an der Kaiser Wilhelms-Academie für das militärärztliche Bildungswesen.

(Mit 14 Originalcurven und 5 Abbildungen im Text.)

In No. 31 der Deutschen medicinischen Wochenschrift, 1911, habe ich eine Methode der Herzschallregistrirung kurz veröffentlicht, bei welcher ein Gelatinehäutchen, als Schreibmembran Verwendung findet. In der vorliegenden Abhandlung will ich des Näheren auf die Art und Weise der Verwendung des Gelatinehäutchens und auf seine Brauchbarkeit für die Herzschallregistrirung eingehen, sowie eine genauere Beschreibung der Methode und des zugehörigen Apparates geben. Ausser der schon kurz mitgetheilten Anordnung bediene ich mich einer einfacheren Modification für die Uebertragung der Membranschwingungen, die ich zunächst beschreiben will.

Beschreibung des Registrirapparates: Ein Metallklotz M (Fig. 1) trägt vorn auf der kurzen Stange T ein Messingrohr R, auf welches die Kapsel K aufgesteckt wird. Der hintere Theil des Metallklotzes, welcher, wie aus Fig. 1 ersichtlich, gegen den vorderen durch die Schraube S verschieblich ist, trägt auf der Stange T_1 ein zweites Rohr R_1, das vorn konisch zugespitzt ist und hinten mit einem Gummischlauch verbunden wird. Man kann unter Drehen an dem Schraubenkopf durch Vorführen von R_1 eine allseitige feste Verbindung zwischen den beiden Rohren und durch Zurückführen eine beliebig weite Trennung erreichen.

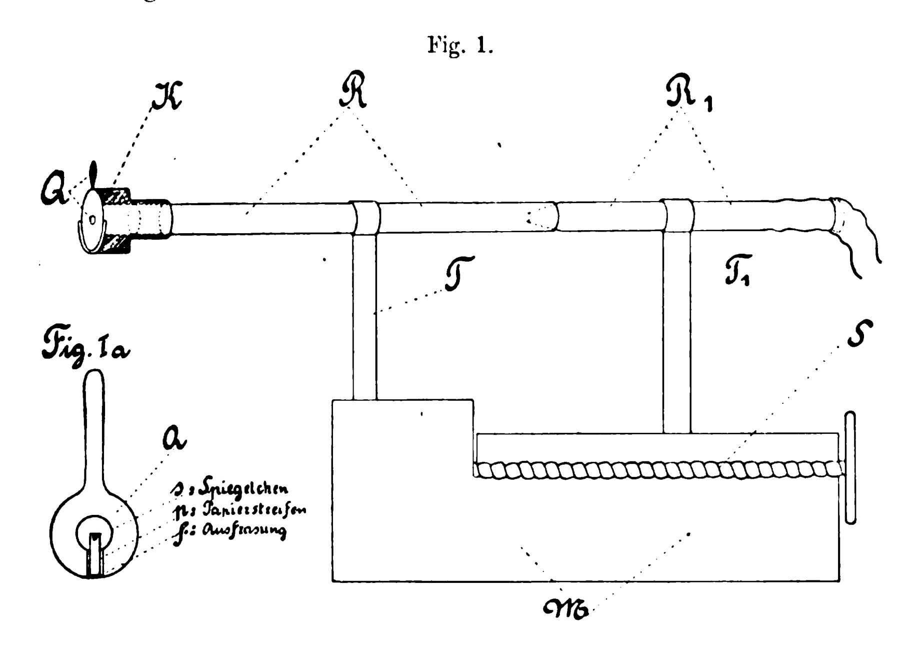
Die Kapsel K dient zur Aufnahme einer runden mit Griff versehenen, in der Mitte durchlochten runden Platte Q (Fig. 1a), welche das Gelatinehäutchen und ein kleines planparalleles Spiegelchen trägt. Das Häutchen ist in dem runden scharfrandigen centralen Loch der Ringplatte Q ausgespannt. Es wird mit dem Spiegelchen in folgender Weise verbunden. Ein 2 mm breites kurzes Streifchen dünnsten und weichsten Seidenpapiers trägt an seinem oberen Ende vorn ein kleines planparalleles Spiegelchen, hinten ein winziges aus einigen Wattefasern gefertigtes Bäuschchen. Mit dem unteren Ende wird das völlig flache Papierstreifchen unter der Mitte des in dem Loch ausgespannten Häutchens



auf der Ringplatte aufgeklebt, so dass das Wattebäuschchen dem Centrum der Gelatinehaut entspricht. Die feste Verbindung erfolgt durch leichtes Andrücken des vorher ein wenig befeuchteten Wattebäuschchens gegen die Haut. Das Papierstreifchen biegt sich mit den Membranbewegungen durch, wobei ein von dem Spiegelchen in der bekannten Weise reflectirtes Lichtstrahlenbündel die Schallschwingungen verzeichnet. Um das Aufkleben des Papierstreifchens zu erleichtern und um mit dem Wattebäuschchen leichter die Membranmitte zu treffen, ruht das Papier in einer unter der Mitte des Lochs befindlichen senkrechten passenden Ausfräsung der Ringplatte. Das Aufkleben des Papieres geschieht mit einer Spur syrupdicken Cedernholzöls.

Das Seidenpapierstreifchen schwingt nur in einer Länge von 2 mm. Das schwingende Ende ruht aber nur mit einem Punkt auf dem Gelatine-

Fig. 1.



häutchen, das übrige Gewicht des Streifchens ist durch seine Befestigung auf der Ringplatte gehalten. Dabei schützt die grosse Weichheit des Papieres (ich verwende dazu japanisches Seidenpapier) davor, dass es den Membranbewegungen widerstehen könnte. Figur 1a zeigt die Anordnung des Seidenpapierstreifchens mit Spiegelchen in der Ansicht von vorn.

Zur photographischen Fixirung der Schallschwingungen bediene ich mich meines in der Münchener medicinischen Wochenschrift 1911, No. 28, beschriebenen Kymographions und der von mir angegebenen in derselben Zeitschrift 1910, No. 35 veröffentlichten Einrichtung.

Zur Regulirung der Dämpfung der freien Schwingungen der Gelatinehaut kann die Tiefe des Hohlraumes, vor dem die Lamelle gespannt ist, abgeändert werden. Es wird das dadurch erreicht, dass die Kapsel K auf dem vorderen Ende des vorn bis auf eine nadelstichweite centrale Oeffnung verschlossenen Rohres R verschieblich ist. So kann das Innere der Kapsel mehr oder weniger ausgefüllt werden. Ist die Kapsel soweit über das Rohr nach hinten geschoben, dass die Ringplatte Q dem Rohr-

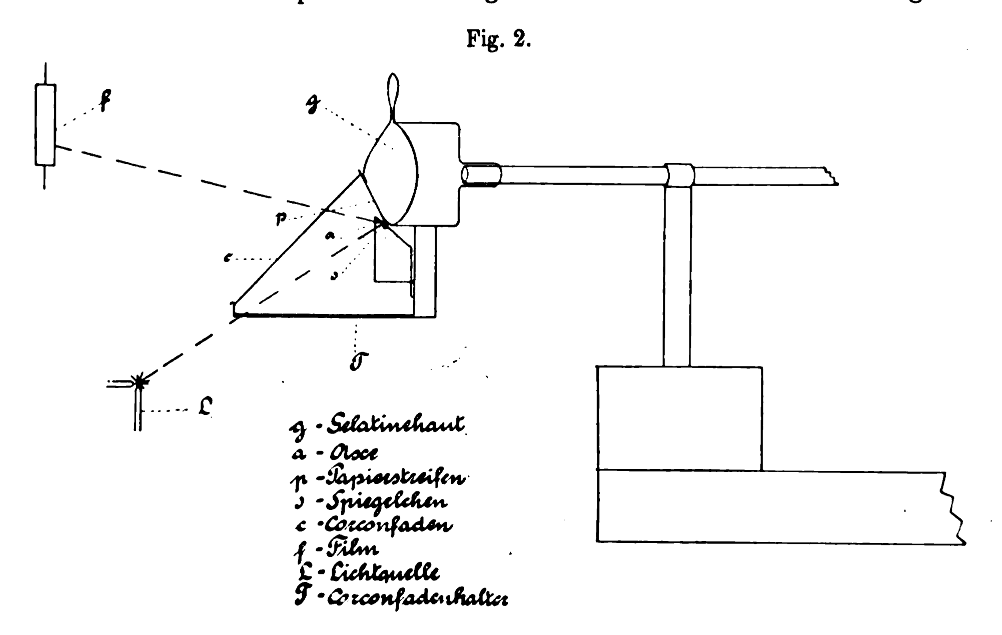


ende aufliegt, so beträgt die Tiefe des Hohlraumes zwischen Gelatinehaut und Rohrende nur etwa $^1/_{10}$ mm. Der scharfe Lochrand der Ringplatte Q liegt nämlich $^1/_{10}$ mm tiefer als das Niveau der hinteren Plattenfläche. Durch die enge Zuleitungsöffnung des vorderen Rohrendes gelangen die Schallimpulse in den Dämpfungsraum.

Der beschriebenen Luftdämpfung bediente ich mich nach dem Beispiel Garten's, der sie bei seiner Methode mit der Seifenhaut durchprüfte, wobei er fand, dass mit abnehmender Grösse des Dämpfungsraumes unterhalb des Seifenhäutchens auch die freien Schwingungen abnehmen. Die Dämpfung der Eigenschwingungen der Seifenhaut konnte Garten bis zur fast vollkommenen Aperiodicität steigern, ohne dass die Empfindlichkeit der Seifenlamelle zu stark beeinträchtigt wurde.

Dass bei der Anordnung Garten's lediglich die Verkleinerung des Hohlraums die dämpfende Wirkung ausübt und nicht etwa die magne-

Fig. 2.



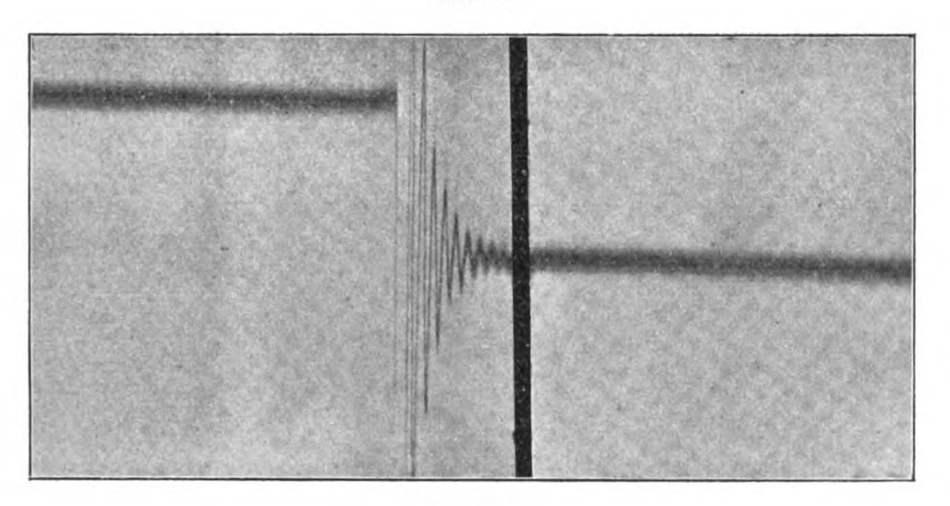
tische Fixierung des Eisenstäubchens in der Seifenmembran geht aus den Curven Garten's hervor. Die dort dargestellten Eigenschwingungen im Decremente der ohne Luftdämpfung schwingenden Haut erzeugte Garten trotz der magnetischen Fixirung des Eisenstäubchens. Aus diesem Grunde scheint mir die Wirkung der magnetischen Dämpfung in dem Apparat von Gerhartz zweifelhaft; denn eine experimentelle Darstellung der Wirkung dieser Dämpfung ist meines Wissens von Gerhartz nicht veröffentlicht.

Zur Prüfung der Gelatinehaut auf Eigenschwingungen habe ich mich zweier Methoden bedient. Bei der einen Methode ging ich in ähnlicher Weise vor wie Garten, indem die Membran in vorgewölbtem Zustande gehalten wurde und dann in Folge plötzlichen Aufhörens der vorwölbenden Kraft zurückschwang.

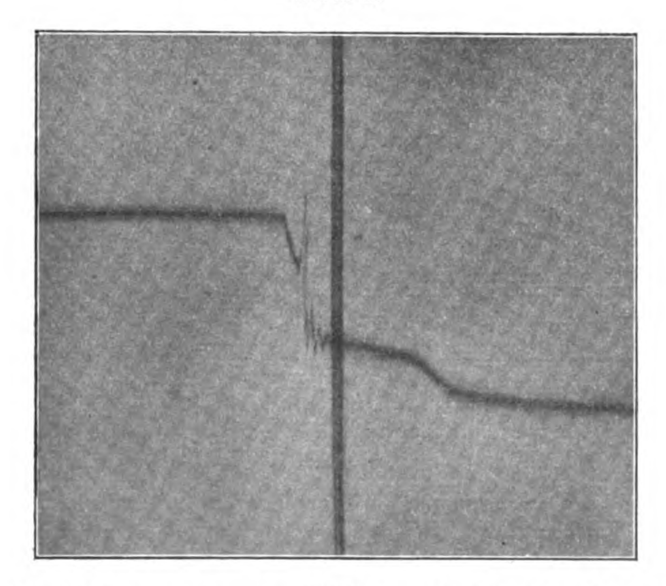
Während Garten die Seifenhaut elektrisch durch einen geladenen Conductor vorwölbte und sie durch plötzliche Entladung zurückschwingen liess, habe ich das Gelatinehäutchen mit Hülfe eines Coconfädchens vor-

gewölbt und dann den leicht gespannten Faden durch eine in die Nähe gehaltene Flamme plötzlich durchbrannt, wobei das Gelatinehäutchen zurückfederte. Figur 2 stellt die Anordnung dieses Versuches dar, zu welchem sich der schon früher von mir veröffentlichte kleine Apparat mit der festen Welle und dem Papierhebelchen aus steifem Seidenpapier gut eignete. Das Gewicht des Coconfädchens konnte bei dem Versuch wohl

Curve 1.



Curve 2.



vernachlässigt bleiben. Aus der Abbildung in Fig. 2 geht der Gang des Versuches mit hinreichender Deutlichkeit hervor.

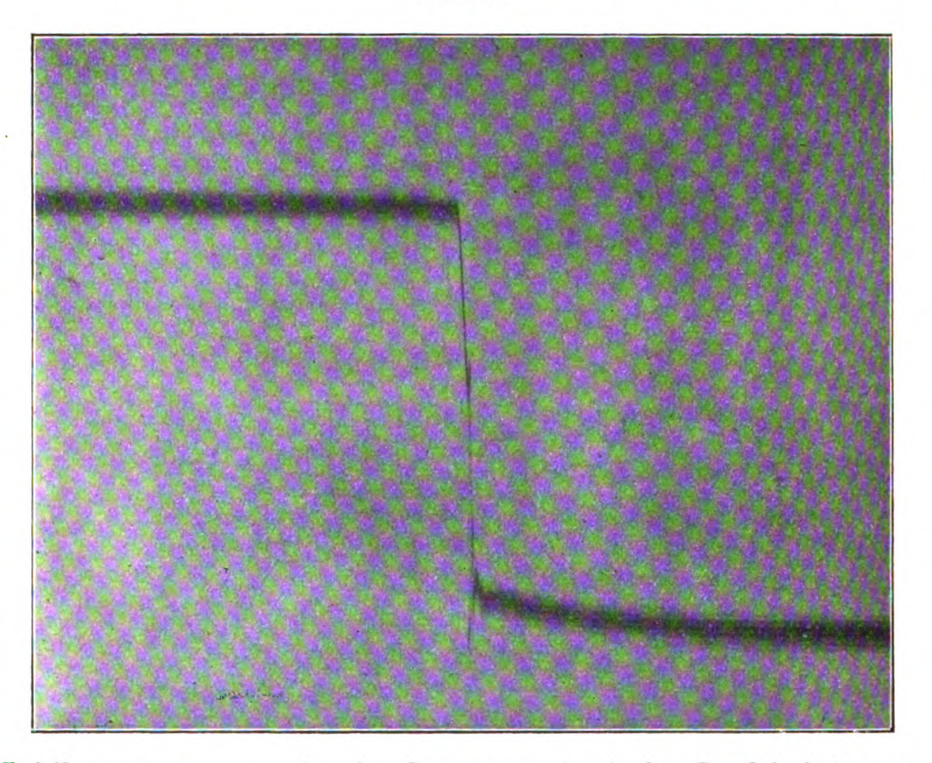
Die Curven 1, 2 und 3 stellen einige Beispiele von Decrementsprüfungen bei verschieden grossen Gelatinehäutchen dar. Während in Curve 1 das Decrement einer 13,5 mm grossen völlig ungedämpft schwingenden Haut aufgenommen wurde, zeigt Curve 2 das einer wenig gedämpften 10 mm grossen Haut. Als Effect des angewandten mässigen

Dämpfungsgrades durch Verkleinerung des Hohlraumes und der Reduction der Membrangrösse kann man leicht die Abnahme der Eigenschwingungszahl und die grössere Frequenz derselben erkennen (vergleiche die Zeit vom Beginne des Abfalls bis zum Markirungsstrich, wo die Schwingungen aufhören).

Curve 3 ist das Decrement eines 3,8 mm grossen Gelatinehäutchens bei fast vollkommener Dämpfung seiner Eigenschwingungen. Die Geschwindigkeit des Papierablaufs war in allen drei Versuchen die gleiche und betrug etwa 9 cm in der Sekunde. Von der Zeitmarkirung durch ein schwingendes Pendel, wie ich es bei meiner Anordnung benutze, habe ich in den drei Aufnahmen absehen müssen, um nicht etwa dem



Curve 3.



Zufall ausgesetzt zu sein, das Decrement durch den Pendelschatten zu verdecken.

Für den Eingangs beschriebenen, in Fig. 1 dargestellten Apparat liess sich die Vorwölbung des Gelatinehäutchens in der geschilderten Weise nicht durchführen. Ich habe mich deswegen eines andern Modus zur Prüfung auf Eigenschwingungen bedient, der zwar nicht so anschaulich wie die eben beschriebene Prüfungsmethode die Eigenschwingungen zur Darstellung bringt, immerhin jedoch die Unterschiede zwischen einer frei und gedämpft schwingenden Gelatinehaut erkennen lässt. Es wurde der in dem Loche der Ringplatte Q ausgespannten Gelatinehaut ein einmaliger Impuls verliehen durch plötzliches Comprimiren eines kleinen durch einen Schlauch mit dem Rohr R_1 verbundenen Gummiballons. Die Vorwölbung der Gelatinehaut und ihr sofortiges Zurückschwingen in

Folge des plötzlich einsetzenden und aufhörenden Impulses geschah bei weiter Trennung der Rohre R und R_1, um an der Trennungsstelle einen sofortigen Ausgleich etwa beim Comprimiren entstehender störender Luftbewegungen herbeizuführen.

Curve 4 zeigt das Resultat der Prüfung: a ist der Impulsablauf einer 13,5 mm grossen ungedämpften Haut. Man sieht hier deutlich eine Reihe von Nachschwingungen im untersten Theil des abfallenden Schenkels. Diese Nachschwingungen fehlen bei b, c und d, den Impulsabläufen einer gedämpften 3,8 mm grossen Haut.

Als Beispiele einiger Schallregistrirungen führe ich die Aufnahmen der Vocale a, o und u an, die von ein- und derselben Stimme gesungen wurden. Aus der deutlich erkennbaren Verschiedenheit der Schwingungsform dürfte man wohl auf die Wiedergabefähigkeit des Gelatinehäutchens verschiedener Laute schliessen können.

Für die deutliche Wiedergabe der hohen Formanten vom J und E müsste die Gelatinehaut zweckmässig wohl noch kleiner gewählt werden, um die Eigenperiode zu erhöhen. Ueberhaupt liesse sich letztere leicht nach Belieben ändern durch Aenderung der Membrangrösse. Durch Benutzung verschiedener Ringplatten mit Oeffnungen verschieden grossen Durchmessers kann man leicht für eine bestimmte Schallaufnahme eine passende Membrangrösse ausfindig machen. Die Vocalcurven werden am besten mit einem Cylinderglas betrachtet, wodurch sie weiter auseinandergezogen erscheinen. Bei grösserer Uebertragung am Uhrwerk oder bei Benutzung eines Motors, der mir nicht zur Verfügung stand, hätte ich in meinem Kymographion den Ablauf des Papieres nach Belieben rascher gestalten können, da das Kymographion jede gewünschte Geschwindigkeit zulässt. In Curve 5 ist der Vocal a zweimal bei verschiedenen Aufnahmen ungleicher Tonhöhe dargestellt. Man zählt in beiden Aufnahmen 5 Formantschwingungen, deren Anordnung ähnlichen Charakter aufweisen. Die Formanten des o und u sind deutlich davon unterschieden.

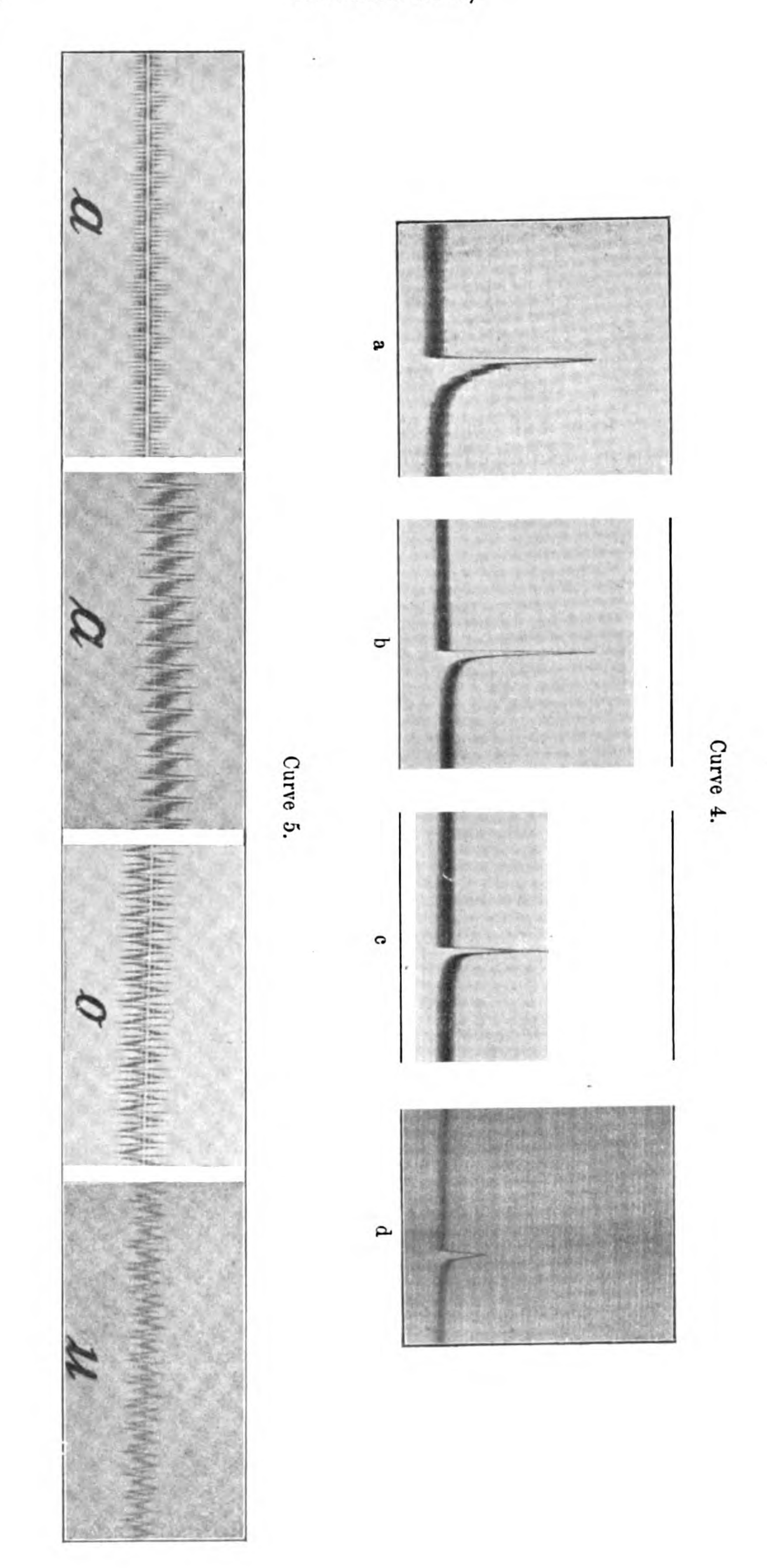
Es ist nicht der Zweck der vorliegenden Arbeit auf die Vocalcurven sowie auf die hierher gehörende Registrirung des Klanges verschiedener Instrumente näher einzugehen. Es soll das späteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Die Herzschallregistrirung erfordert eine besondere Einrichtung, die es erstreben muss, dass der von der Brustwand abzunehmende Schall nach Möglichkeit vor Störungen geschützt ist.

Die Schwierigkeiten der Abnahme des Herzschalls haben ihren Grund darin, dass die mechanischen Schwingungen der den Ton erzeugenden Körper (Klappenapparat, Musculatur und Blut des Herzens) die Brustwand passiren müssen. Es unterliegt kaum einem Zweifel, dass die Brustwand selbst schon den Herzschall durch ihre Eigenschwingungen entstellt, deren Dämpfungsgrad unbekannt ist. Ausserdem muss in Betracht gezogen werden, ob die Thoraxwand, selbst wenn hinreichend gedämpft, die Fähigkeit hat, ihrer Eigenperiode entsprechend alle Einzelheiten des Herzschalls getreu aufzunehmen.

Da nun die Brustwand für die Herzschallregistrirung das allein





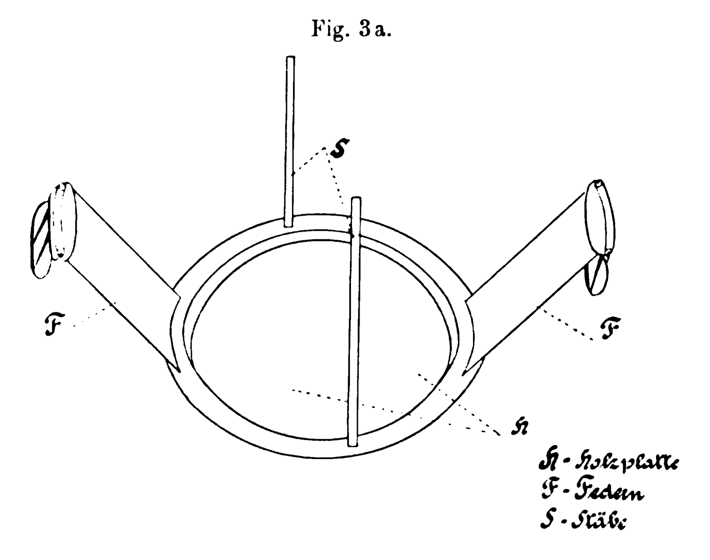
Curve 4.

Curve 5.

greifbare Medium ist, also nur Brustwandschwingungen der Registrirung zugänglich sind, so können absolut reine Herzschallcurven mit Sicherheit nicht gewonnen werden. Das Bestreben, die Brustwandschwingungen erst dann dem schallabnehmenden Theil des Apparates zuzuführen, nachdem sie die freie Luft passirt haben, würde somit ebenso wenig Garantie für die Verzeichnung reinen Schalls geben können.

Besonders dort in der Curve, wo die Töne liegen, sind Entstellungen zu befürchten, weil zur Zeit der Entstehung der Töne die Brustwand durch die Herzbewegung in kräftigere Erschütterung versetzt wird. Hier dürfte es wohl kaum möglich sein, störende Brustwandschwingungen durch entsprechende Apparatdämpfung vollkommen auszumerzen, ohne dass gleichzeitig auch der Herzschall selbst zu stark gedämpft wird. Dagegen lassen sich die von den Tönen begrenzten Zeiten der Austreibungsperiode und Pause von störenden Brustwand-

Fig. 3a.



schwingungen durch entsprechende Dämpfung leichter freihalten, weil die Amplitude dieser Schwingungen kleiner ist.

Wenn es nun auch nicht gelingen mag, vollkommen reine Herzschallcurven zu gewinnen, so lassen sich doch mit einem geeigneten Instrumentarium immerhin eine Reihe von Störungen vermeiden, wodurch es möglich wird, Vergleiche zwischen normalem und krankhaftem Herzschall anzustellen.

Es müssen folgende Forderungen an einen guten Apparat gestellt werden, damit er dieser Aufgabe gewachsen erscheint.

Zunächst muss die cardiographische Curve vermieden werden; ferner müssen die störenden Brustwandschwingungen kleinerer Amplitude während der Austreibungszeit und Pause gedämpft sein, und endlich müssen Eigenschwingungen des Systems mit Sicherheit auszuschliessen sein.

Ausserdem muss die Möglichkeit bestehen, durch gleichzeitige Pulszeichnung den registrirten Herzschall zur Herzthätigkeit in exacte zeitliche Beziehung zu setzen.

Zur Vermeidung der erwähnten Störungen bediene ich mich einer

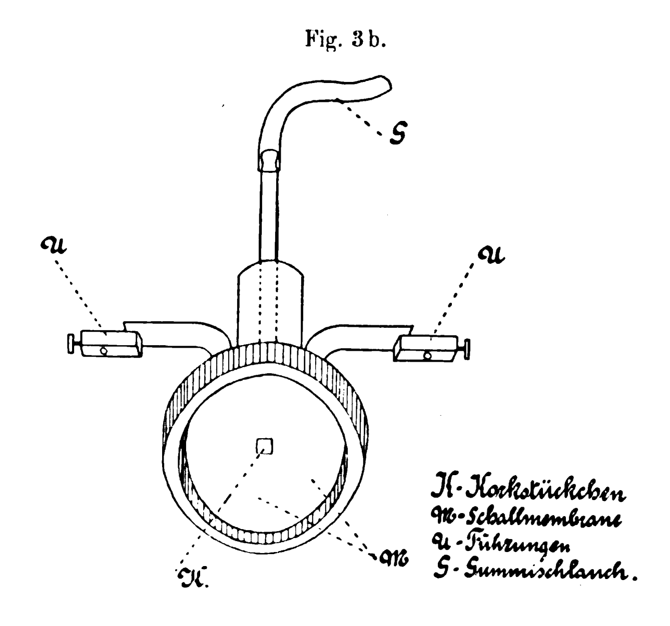


mit der Brustwand zu verbindenden Schallabnahmeeinrichtung, die Figur 3a und b zur Darstellung bringen.

Die starre und unbiegsame $^1/_2$ cm dicke Holzplatte H (s. Fig. 3a) wird auf die Herzgegend aufgeschnallt mit Hülfe eines um den Rücken gelegten Gurts, dessen Enden beiderseits durch die an den Federn F befindlichen Schnallen gezogen werden. Oben auf der Platte am Rande sind an zwei gegenüberliegenden Stellen Stäbe (S) montirt, an denen in entsprechenden Führungen der Receptor (s. Fig. 3b) gegen die Platte geführt wird. (Früher verwandte ich in anderer Anordnung eine Dämpfungsplatte aus Karton, später aus Hartgummi.)

Ich bediene mich sowohl des Phonendoskops als auch einer Grammophonschalldose mit Glimmerplatte als Schallreceptor. Der schlechten Eigenschaft des Phonendoskops, dass es nämlich hohe Töne nicht gut aufnimmt, steht gegenüber seine grosse Empfindlichkeit und das

Fig. 3b.



günstige Decrement seiner hohen Eigenschwingungszahl. Da Herztöne und Geräusche Schwingungen niedriger Frequenz darstellen, so kommt die genannte ungünstige Eigenschaft des Phonendoskops für die Herzschallregistrirung nicht in Betracht.

Die Verbindung des Receptors mit der Holzplatte erfolgt entweder so, dass ein dem Centrum der Schallmembran aufgeleimtes Korkstückchen der Platte aufliegt, oder dass ohne directe Verbindung zwischen Schallmembran und Holzplatte der Receptor auf einem dem Rande der Holzplatte aufliegenden Gummiringe ruht. In diesem Falle schwingen die Schallmembranen also frei und können so von Erschütterungen nicht direct, wohl aber noch durch den Gummiring und das Gehäuse der Membran hindurch getroffen werden. Doch ist das Verfahren mit dem Korkverbindungsstückchen vorzuziehen, weil hier mehr Energie gespart wird.

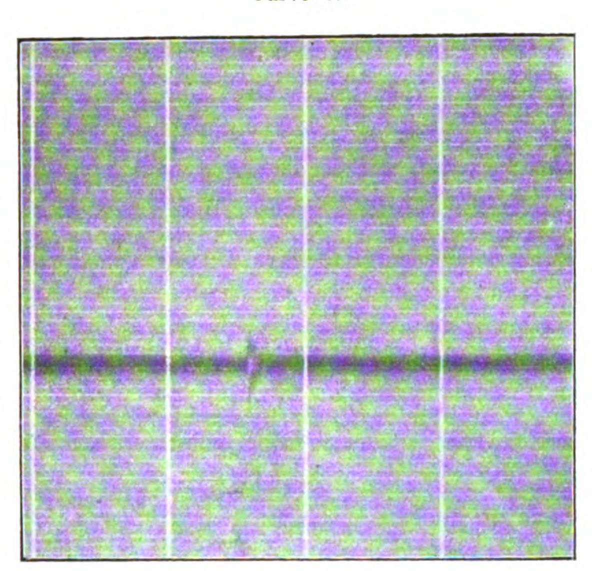
An den beiden Figuren 3a und b sind die in Betracht kommenden Theile bezeichnet.

Die jedesmalige Anordnung des Receptors auf der Platte H wird bei den gewonnenen Curven im Einzelnen erwähnt werden.

Die starre undurchbiegsame Holzplatte lässt die Herzstossbewegung nicht durch. Es wirkt ferner die Holzplatte dämpfend, so dass die kleineren Erschütterungsbewegungen der Thoraxwand nicht hindurch können. Die Regulirung der Dämpfung erfolgt am Registrirapparat durch grössere oder geringere Trennung des Rohres R_1 von R mittelst der Schraube S (s. Fig. 1). Der den Receptor mit dem Registrirapparat verbindende Gummischlauch G (s. Fig. 3b) kann nur Luftschwingungen befördern. Die leitungsunfähige Gummiwand des Schlauchs lässt keine Bewegung durch.

Die Eigenschwingungszahl des gesammten Registrirsystems, geprüft am Phonendoskop durch kurzes leises Anschlagen, liegt bei über 200 in der Sekunde. Die Eigenschwingungen sind in Curve 6 dargestellt. Die

Curve 6.



Zeit gemessen von einem Pendelschatten bis zum nächsten betrug in diesem Versuch nicht ganz $^1/_4$ Secunde.

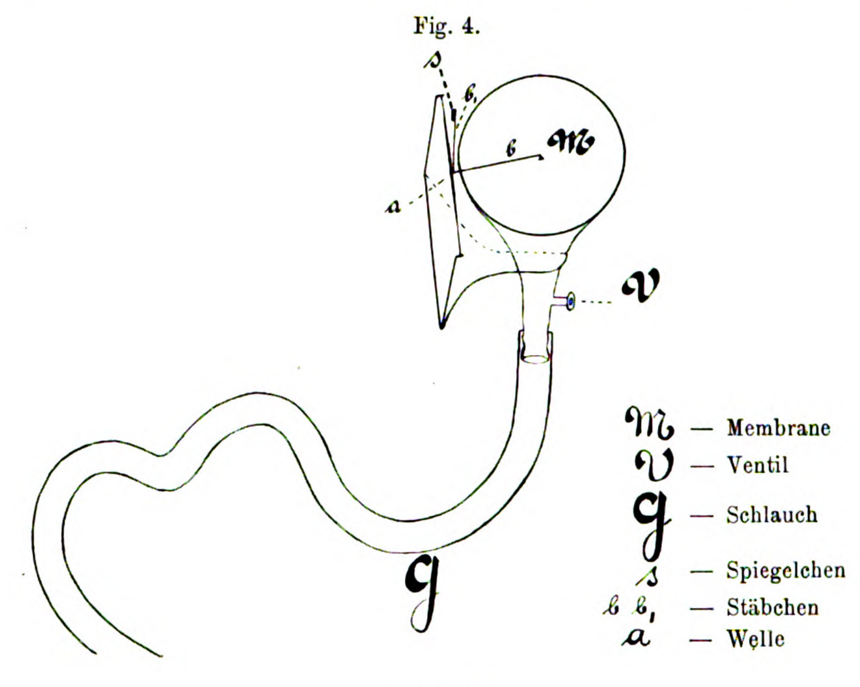
Bei allen Herzschallaufnahmen ist gleichzeitig der Radialispuls mitphotographirt worden, um die Töne resp. Geräusche in ihrer Lage und Zeitdauer mit einander vergleichen zu können. Der Radialispuls wurde in allen Fällen dicht über dem Handgelenk abgenommen und einer mit feinstem Gummi überspannten Kapsel zugeführt. Die Schwingungen der Gummimembran werden durch ein winklig gebogenes, mit Spiegelchen armirtes und an einer sehr feinen Welle befestigtes Stäbchen central abgenommen. Die Anordnung benutzte ich früher zur objectiven Herztonmarkirung. Die Abbildung, die ich schon in meiner ersten kurzen Mittheilung (Deutsche med. Wochenschr., 1911, No. 31) brachte, gebe ich der Uebersicht halber noch einmal wieder. Aus der Figur 4 ist die Function des kleinen Apparates ohne Weiteres zu erkennen. Für die Pulsregistrirung ist die Kapsel etwas grösser gewählt, der Dämpfungs-



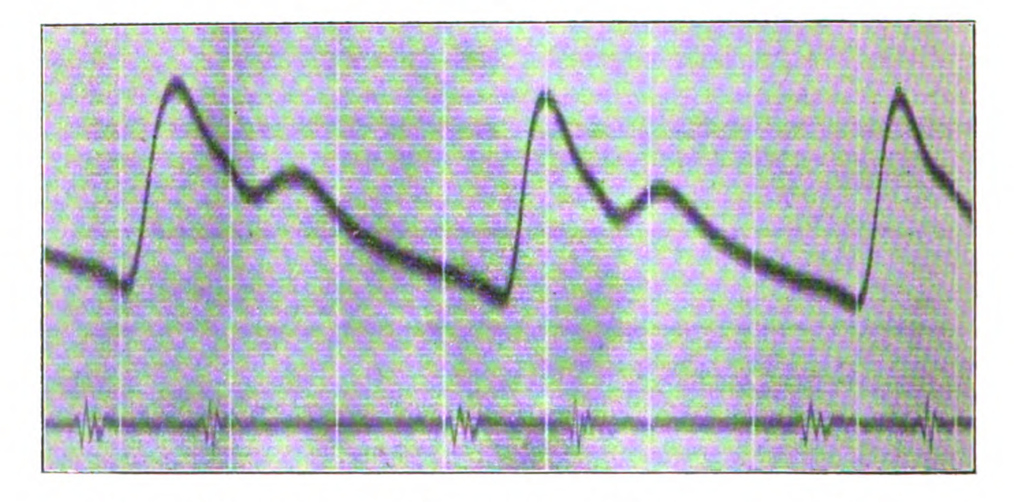
raum unterhalb der Gummimembran entsprechend vertieft. Dass das System auf die übertragenen Impulse latenzfrei anspricht, habe ich in der erwähnten Veröffentlichung gezeigt und photographisch dargestellt.

Eine exacte vergleichende Zeitausmessung ermöglicht die Anordnung der Lichtführung, die ich in meiner Arbeit „Eine Einrichtung für photo-

Fig. 4.

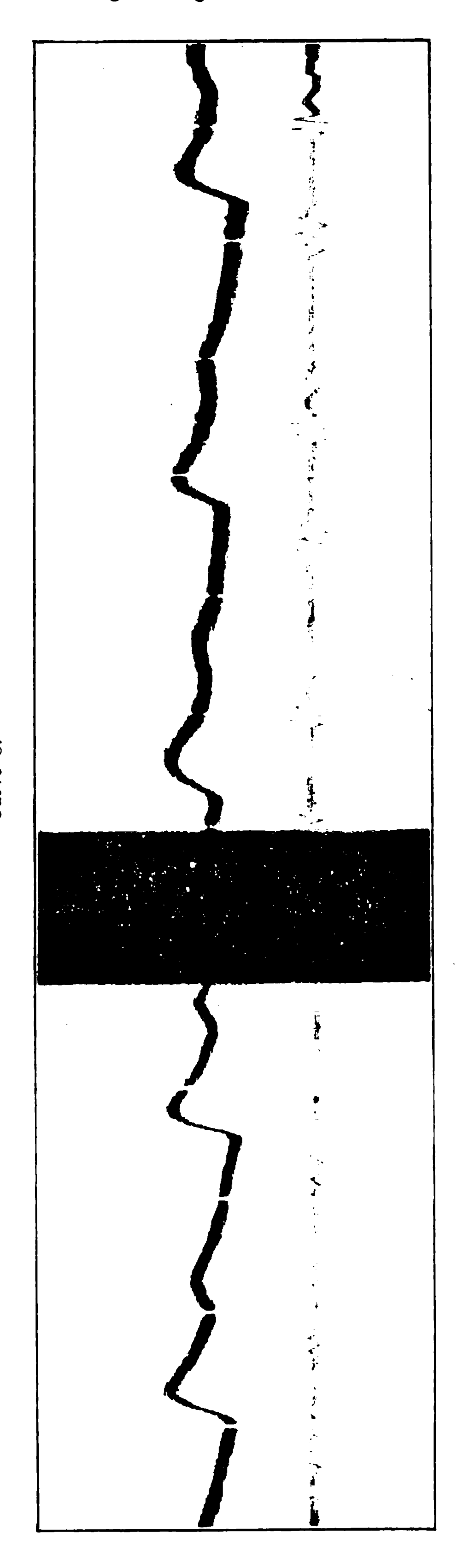


Curve 7.



graphische Pulsregistrirung“ (Münchener med. Wochenschr., 1910, No. 35) beschrieben habe. Es ist hier sowohl während der Aufnahme als auch auf der Curve selbst die genaue Controle über die gleichzeitige Verzeichnung der Bewegungsvorgänge gegeben. Den Anhaltspunkt hierfür ergeben die das Papier durchquerenden, die Zeitmarkirung darstellenden Schattenlinien, welche durch die Schwingungen einer Pendelstange im

Brennpunkte der von einer Convexlinse gesammelten Strahlen einer kleinen elektrischen Bogenlampe erzeugt werden. In den zu einem senkrechten Lichtband entworfenen Strahlen der Bogenlampe befinden sich übereinander die zur Bewegungsübertragung bestimmten Spiegelchen, sowie eine Glasplatte. Der Schatten des schwingenden Pendels fällt, da es sämmtliche im Brennpunkte vereinigten Strahlen der Lichtquelle unterbricht, gleichzeitig auf Spiegelchen und Glasplatte und wird von hier in die Cylinderlinse des Kymographions geworfen. Letzteres ist oberhalb der Lichtquelle so aufgestellt, dass die Cylinderlinse genau über dem entworfenen Strahlenbande liegt. Bei richtiger Einstellung der Glasplatte und Spiegelchen muss sowohl das von ihnen zurück geworfene Licht als auch der reflectirte Pendelschatten in der Brennlinie der Cylinderlinse auf dem photographischen Papier zusammenfallen. (Das Nähere siehe in meiner erwähnten Arbeit!)


Curve 8.

Erklärungen zu den Herzschallcurven.

Die Curven sind sämmtlich mit der Dämpfungsplatte aufgenommen.

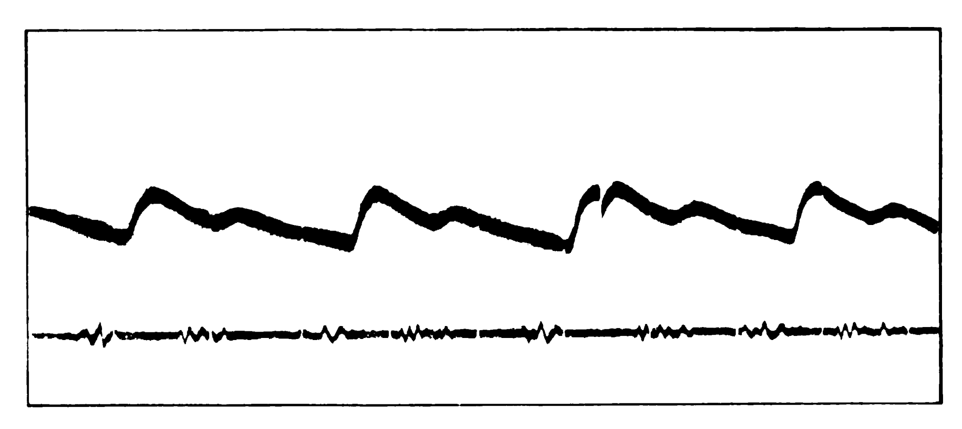
Curve 7 stellt den Herzschall eines gesunden Mannes dar, bei dem sich die Herztöne gut umgrenzt und kurz anhörten. Man bemerkt, dass der erste Ton noch deutlich vor Beginn der Erhebung des Radialispulses aufhört. Die Aufnahme wurde mit Phonendoskop und Korkverbindungsstückchen gemacht.

Curve 8 zeigt ebenfalls eine Aufnahme normaler Herztöne bei

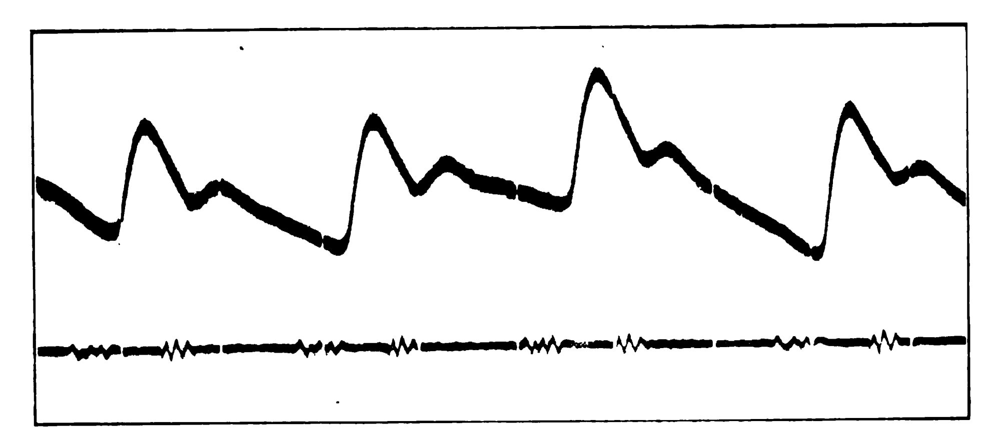


stärkerer und geringerer Dämpfung, aufgenommen mit Phonendoskop und Korkverbindungsstückchen.

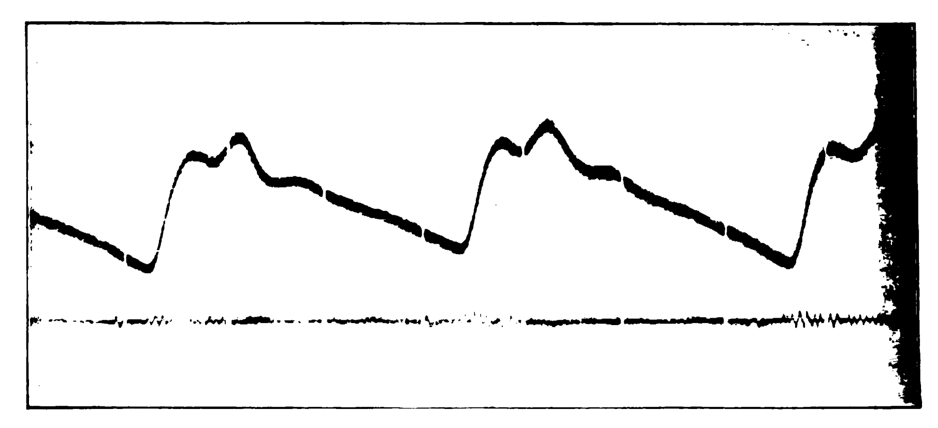
Curve 9.



Curve 10.



Curve 11.



In Curve 9 ist ein dumpfer 1. Ton aufgenommen. Der zweite Pulmonalton hörte sich zeitweilig verdoppelt, zeitweise accentuirt und verlängert an. In der Curve drückt sich beides aus. Die Curve ist mit Phonondoskop und Korkverbindungsstückchen aufgenommen.

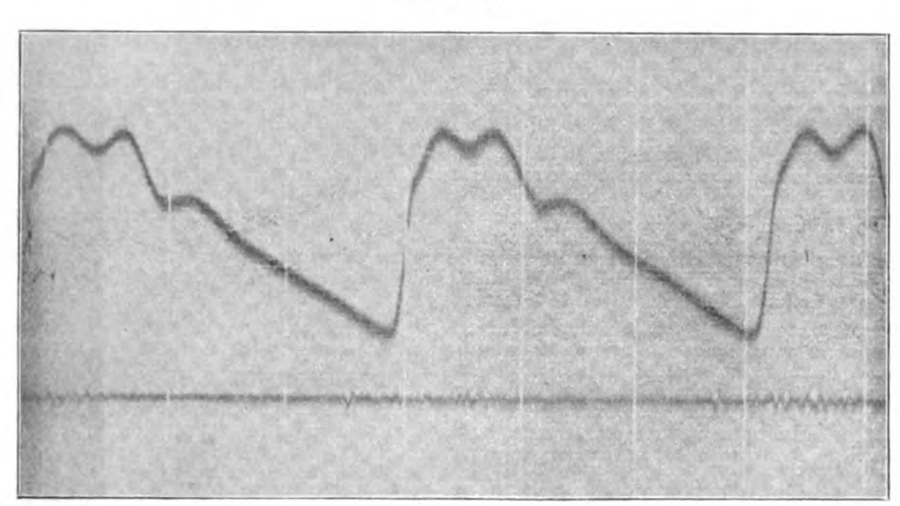


Curve 10 stellt einen ebenfalls unter den gleichen Bedingungen aufgenommenen verlängerten I. Ton dar.

In Curve 11, 12 und 13 sind Aufnahmen von ein und derselben Patientin dargestellt. bei der über dem ganzen Herzen ein sehr lautes und langes systolisches Geräusch gehört wurde, das direct in ein kürzeres und leiseres diastolisches Geräusch überging. In Curve 11 wurde die Aufnahme mit Schalldose und Korkverbindungsstückchen, in Curve 12 mit Schalldose ohne Verbindungsstückchen und in Curve 13 mit Phonendoskop ohne Korkverbindungsstückchen gemacht.

Curve 14 wurde von einer Patientin mit Mitralstenose gewonnen. Das präsystolische Geräusch ist auf der Curve an dem früheren Beginn im Vergleich zu den bisherigen Curven zu erkennen. Es ist ferner bemerkenswerth, dass die Schwingungen noch etwas über den Anstiegspunkt des Radialpulses reichen, ein Verhalten, wie es sonst die systolischen

Curve 12.



Geräusche oder verlängerten Töne zeigen. Es ist ferner ein bei der Patientin vorhandenes diastolisches Geräusch deutlich zum Ausdruck gelangt. Die Kurve wurde mit Phonendoskop und Korkverbindungsstückchen gewonnen.

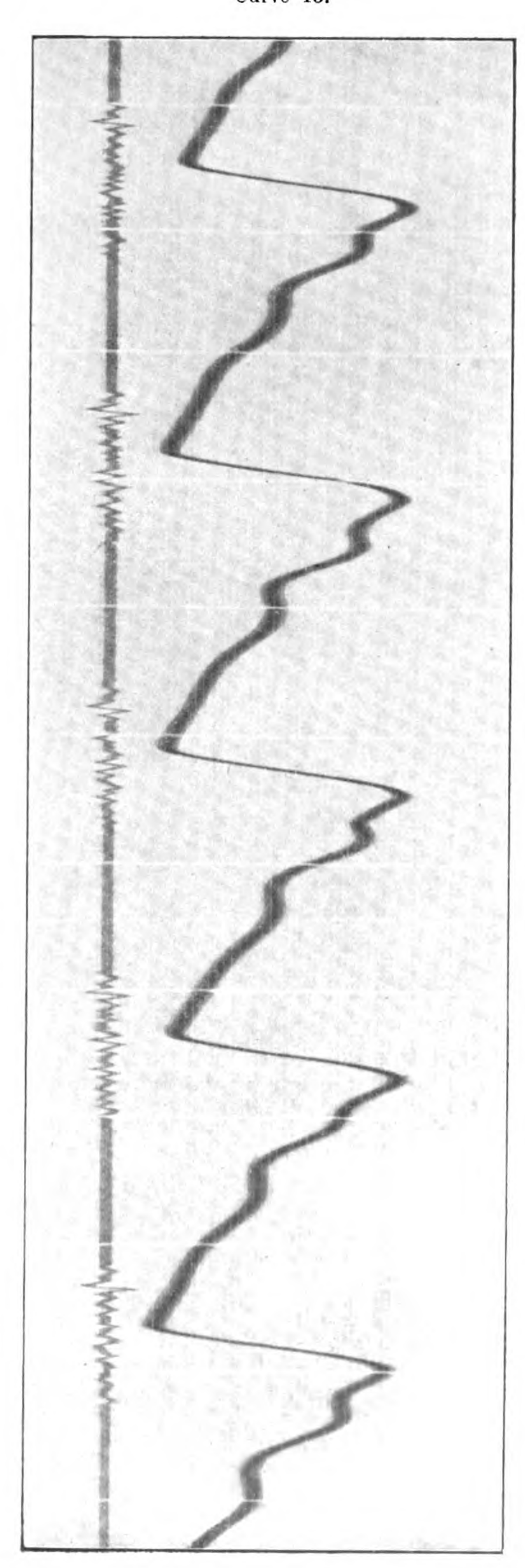
Die Curven zeigen, dass die zeitliche Ausdehnung des Herzschalls leicht durch Vergleich mit dem gleichzeitig aufgenommenen Radialpuls beurtheilt werden kann und zwar nach dem Verhalten der Schwingungen zum Fusspunkte der Pulswelle.

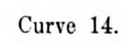
Zusammenfassung.

Nach dem Gesagten dürfte die beschriebene Methode allen Anforderungen, die an einen leistungsfähigen Herzschallregistrirapparat gestellt werden müssen, gerecht werden. Abgesehen davon, dass das Instrument, da die Membrangrösse abgeändert werden kann, sich auch für die Registrirung anderer Schallqualitäten eignet, besitzt er für die Herzschallregistrirung folgende Vorzüge:

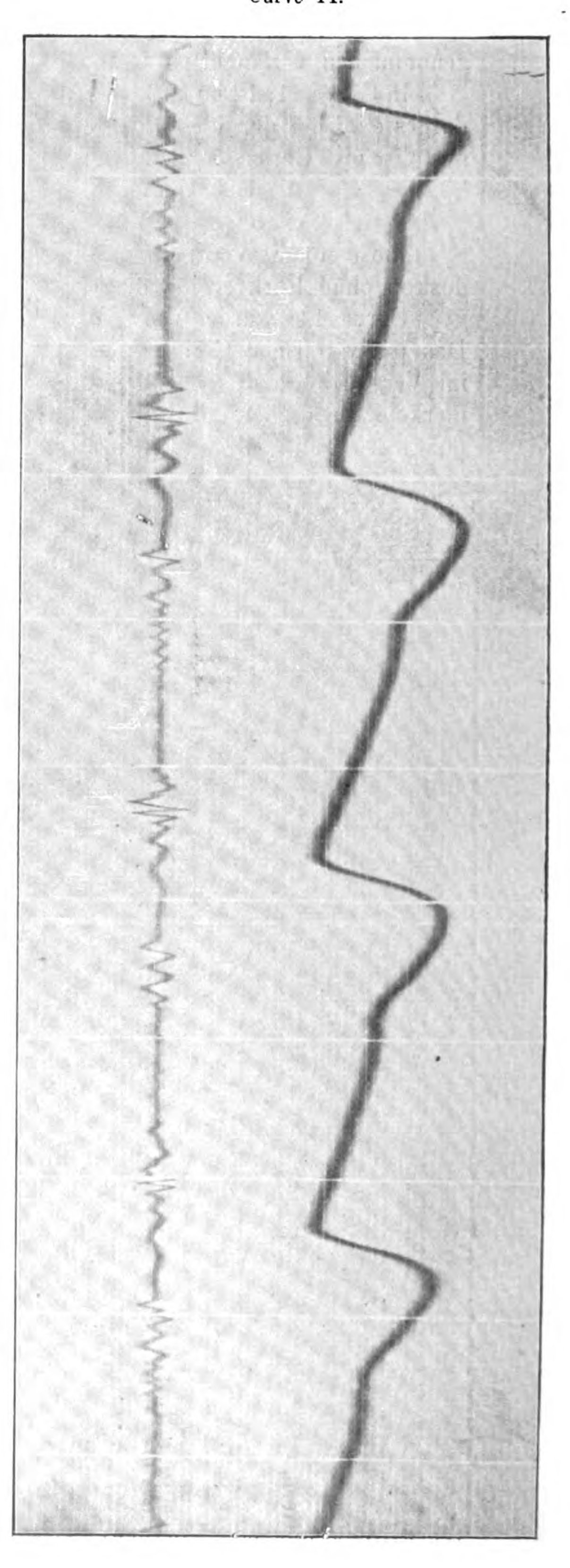


Curve 13.





Curve 14.



1. Die hohe Empfindlichkeit des Gelatinehäutchens lässt eine sehr vollkommene Dämpfung zu. Da diese regulirbar und sowohl für die Gelatinehaut als auch für die Brustwand besonders angebracht ist, so lassen sich alle Entstellungsmomente, deren Beseitigung überhaupt möglich ist, vermeiden.
2. Die Membran hat eine unbegrenzte Haltbarkeit. Man kann wochen-, und bei geeigneter Aufbewahrung monatelang ihre grosse Empfindlichkeit erhalten.
3. Die Methode lässt sich ausser als Spiegelmethode auch als Schattenmethode für die Herzschallzeichnung verwenden, wenn die schon früher mitgetheilte Anordnung mit der festen Welle und dem Papierhebelchen benutzt wird.
4. Der Umstand, dass der arterielle und venöse Puls gleichzeitig mitgeschrieben werden können (siehe meine früheren Arbeiten!), möge noch besonders hervorgehoben sein.

Technische Bemerkungen.

Zur Bereitung des Gelatinehäutchens hat sich die Zusammensetzung folgender Lösung bewährt. Von den im Handel käuflichen gepressten Gelatineblättern werden $1^1/_2$ Blatt in kaltem Wasser eingeweicht und in ein mit Glasstöpsel verschliessbares breithalsiges Gefäss gethan. Dazu kommen 30 g lauwarmen Wassers und 10 g Glycerin. Das Gemisch wird solange in gelinder Wärme gehalten, bis völlige Lösung eingetreten ist, und dann kräftig geschüttelt. Die dabei entstehenden Blasen beseitigt man dadurch, dass die Lösung weiter bis zum Verschwinden derselben im Warmen gehalten wird. Um eine klare Lösung zu erhalten, dürfen nur saubere Gelatineblätter, sowie klares Wasser und Glycerin benutzt werden. Zur Bereitung des Häutchens giesst man von der Lösung in ein kleineres Gefäss ab. Hier lässt man die Flüssigkeit sich ein wenig abkühlen ohne sie völlig erkalten zu lassen und taucht nun den Ring ein. Nach Herausziehen der Ringplatte ist in ihrem centralen Loch ein dünnes Häutchen ausgespannt, das sich um so dünner zieht, je mehr von der dem Ringrand noch anhaftenden Gelatinelösung man mit den Fingern absaugt. Dabei treten die Newtonschen Farbenerscheinungen auf. Es empfiehlt sich von der dem Ring anhaftenden Lösung nicht zuviel abzusaugen, sondern nur soviel, bis die zwischen den Lochrändern gespannte Haut plan und überall gleich dünn ist. Bei allzugrosser Dünne wächst die Zerreisslichkeit und manchmal gelingt es erst nach wiederholten Versuchen zu erreichen, dass das Häutchen hält. Es hängt auch von dem Geschick des Experimentators ab, das Häutchen bei grösster Dünne doch lebensfähig zu herzustellen. Hat das zunächst flüssige Häutchen gehalten und ist es erst erstarrt, dann hat er eine unbegrenzte Existenzdauer. Nach mehreren Wochen kann es erwünscht sein, das Häutchen zu erneuern, wenn es in Folge der Austrocknung des Glycerins zu starr wird und an Empfindlichkeit verliert. Zweckmässig ist es, das Häutchen nicht in frischem Zustande mit dem Spiegelchen zu armiren, sondern erst einen Tag liegen zu lassen, damit es sich mehr festigt und die Belastung ohne Gefahr der Zerreissung erträgt.

Beim Armiren mit dem Spiegelchen achte man darauf, dass das als Spiegelträger dienende Seidenpapierstreifchen plane Flächen hat und keine Durchbiegungen zeigt. Zur genaueren Betrachtung und zwecks Vornahme kleinerer Correcturen bediene man sich der Lupe. Auch das der Papiervorderfläche aufgeklebte Spiegelchen muss überall gut aufliegen und darf nicht etwa frontal schief gelagert sein. Die Spiegelchen werden aus Splittern dünnster mit der Lösung nach Kayser versilberter



Deckgläschen hergestellt. Die Grösse der Splitterstückchen beträgt im Allgemeinen etwa 1—1$^{1}/_{2}$ mm im Durchmesser.

Soll eine Herzschallaufnahme gemacht werden, so ist zuerst die Befestigung des Receptors auf der Herzgegend vorzunehmen. Dann erfolgt die Verbindung des aufgeschnallten Receptors mit dem Registrirapparat durch den Gummischlauch, nachdem das Rohr R_1 von R weit getrennt ist. Der Patient befindet sich dabei in Rückenlage. Man nähert nun unter Drehen an der Schraube S (Fig. 1) das Rohr R_1 zu R, bis das vom Spiegelchen reflectirte Strahlenbündel Ausschläge vollführt. Das Optimum der Einstellung ist so, dass die Rohre möglichst geschlossen sind, ohne dass in den von den Tönen begrenzten Zeiten kleinere Nebenschwingungen sichtbar werden. Oft aber belehrt erst eine kurze Probeaufnahme darüber, dass die Rohrstellung ungünstig gewählt war. Man kann dann entsprechende Aenderungen vornehmen.

Die Apparate werden von Herrn Universitätsmechaniker Walter Oehmke, Berlin, Luisenstrasse hergestellt.

Literatur.

1. S. Garten, Ueber die Verwendung der Seifenmembran zur Schallregistrirung. Zeitschr. f. Biologie 1911. Bd. 56.
2. R. Ohm, Eine Einrichtung für photographische Pulsregistrirung. Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 35.
3. Derselbe, Ein Apparat für photographische Registrirung von Bewegungsvorgängen. Ebenda. No. 28.
4. Derselbe, Ein Apparat zur photographischen Herztonregistrirung. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 31.
5. Derselbe, Zur Lehre vom Venenpuls. Diese Zeitschr. 1911. 9. Bd.
6. H. Gerhartz, Die Registrirung des Herzschalls. Berlin 1911.



XI.

Aus dem pharmakolog. Institut der Universität und der med. Kinderabtheilung des Grossherzogl. Universitäts-Krankenhauses zu Rostock.

Zur Kenntniss des Cineols mit besonderer Berücksichtigung seiner Eigenschaft als Antiascaridiacum bei Kindern.

Von

Prof. Dr. med. **H. Brüning.**

Nach Semmler und Gildemeister ist das Cineol (Eucalyptol) ein sehr häufiger Bestandtheil ätherischer Oele. Besonders reichlich findet es sich in dem Cajeputöl aus Arten des Genus Melaleuca, zur Familie der Myrtaceen gehörig, sowie im Ol. Cinae, dem aus der Composite Artemisia maritima gewonnenen Wurmsamenöl. Semmler berichtet über die bisher vorliegenden Untersuchungen des Cineols, dessen chemische Formel $C_{10}H_{18}O$ lautet. Von ihm hören wir, dass nach pharmakologischen Studien von Trommsdorf, Kraut, Hell und Ritter über die Bestandtheile des Ol. Cinae und gleichzeitig angestellten Untersuchungen von Blanchet und Sell, Schmidt, Gladstone u. A. über das schon im 18. Jahrhundert bekannte Ol. Cajeputi Wallach und Brass die Identität des Cajeputols mit dem von ihnen „Cineol" genannten Körper ausgesprochen haben. Von ihm erfahren wir, um aus seinem ausführlichen historischen Berichte nur die wichtigsten Daten herauszugreifen, dass nach einleitenden Untersuchungen von Cloëz die Identität des aus Eucalyptus globulus gewonnenen ätherischen Oels mit Cineol und Cajeputol von Jahns dargethan werden konnte, und dass weiterhin in einer grossen Anzahl von ätherischen Oelen ein mehr oder weniger reichliches Vorkommen von Cineol von den zahlreichen Untersuchern, denen wir Beiträge zur Kenntniss des in Rede stehenden Präparates zu verdanken haben, festgestellt worden ist. Auch in den Semestralberichten der chemischen Fabrik Schimmel & Co. in Miltitz bei Leipzig wird das Cineol ausserordentlich oft als Bestandtheil ätherischer Oele erwähnt. Es findet sich nach den eben citirten Literaturangaben u. A. im „Java lemon oil", Safranöl, Zittwerwurz-, Galgant-, Paradieskörner-, Cardamomen-, Matico-, Sternanis-, Campher-, Apopin-, Rauten-, Rosmarin-, Spik-, Pfefferminz-, Salbei-, Majoran-, Beifuss- und Schafgarbenöl in wechselnder Menge, sodass z. B. bei spurenweisem Vorhandensein desselben im Lavendel- und Zittwerwurzöl der Gehalt des Campheröls an Cineol

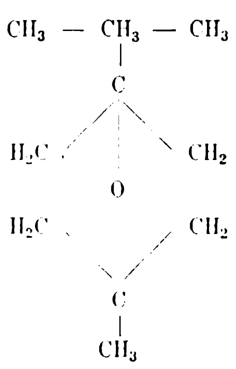


sich auf 5—6 pCt., derjenige des Spiköls auf 10 pCt. und endlich derjenige des ätherischen Oels aus Umbellularia californica nach Power und Lees auf 20 pCt. beläuft.

Besonders cineolreich ist die Familie der Myrtaceen und innerhalb dieser wieder das Genus Eucalyptus, sodass letzteres neben dem Cajeput- und Wurmsamenöl als Hauptbestandtheil das in Rede stehende Cineol aufzuweisen hat, welches aus ihm auf natürlichem Wege gewonnen werden kann.

Aber auch die künstliche Darstellung des Cineols ist bereits geglückt, indem es im Jahre 1887 Wallach gelang durch Einwirkung von Mineralsäuren auf Terpinhydrat kleine Mengen des Präparats zu gewinnen. Die bereits betonte Identität des Cajeputols, Cineols und Eucalyptols, deren Nachweis nach Semmler auf das Jahr 1884 zurückgeht, war besonders wichtig für die weitere Feststellung von Cineol in ätherischen Oelen und es vergeht neuerdings kein Jahr, in welchem nicht über das Vorkommen von Cineol in solchen Oelen berichtet wird.

Was nun die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Cineols anlangt, so handelt es sich um ein wasserklares ätherisches Oel, dessen charakteristischer Geruch auffallend an denjenigen des Camphers erinnert. Die chemische Structurformel des Präparats, deren Aufstellung wir Richter zu verdanken haben, ist folgende:



Von sonstigen Eigenschaften des Cineols verdient noch erwähnt zu werden, dass sein specifisches Gewicht 0,930 und sein Siedepunkt 176° beträgt, dass es, wie wir aus Schimmel's Semestralberichten erfahren, bei niederen Temperaturen fest wird und bei — 1° schmilzt, dass seine Verbrennungswärme sich auf 1460,1 Calorien beläuft, dass es gegen Reductionsmittel sehr beständig ist, und dass es endlich die Fähigkeit besitzt, mit Halogenen u. dgl. Additionsproducte zu bilden.

Es musste nun für die weitere Betrachtung des Cineols von Interesse sein, die Möglichkeit seiner Verwendung in der medicinischen Praxis zu erwägen. Schon Semmler schreibt hierüber Folgendes: „Anwendung findet das Cineol in der Medicin, indem es besonders als Mittel gebraucht wird gegen die Entwickelung von Bacillen und Bakterien. Man gebraucht es vielfach im Speciellen gegen Lungenkrankheiten; auch dürfte die medicinische Anwendung vieler Pflanzen auf deren Gehalt an Cineol beruhen."

Sieht Semmler nach dem zuletzt Gesagten die Wirkung des Cineols vorwiegend in den vermeintlichen antibakteriellen Fähigkeiten des Prä-



parats, so waren für die Anstellung der im Folgenden ausführlicher darzulegenden pharmakologischen Studien ganz andere Gesichtspunkte maassgebend. Da nämlich das Wurmsamenöl (Ol. Cinae) zum grössten Theil aus Cineol besteht und das aus den Flores Cinae gewonnene Santonin häufig zur Abtreibung von Darmparasiten gebraucht wird, war der Gedanke durchaus gerechtfertigt, einmal etwas genauer der wurmtreibenden Kraft des Cineols experimentell nachzugehen, um auf diese Weise wenn möglich die geringe Zahl der zuverlässigen relativ ungefährlichen Vermifuga für den Menschen um ein brauchbares Präparat zu bereichern. Herr Prof. Kobert, auf dessen Anregung hin ich bereits vor einigen Jahren das in Deutschland kaum beachtete amerikanische Wurmsamenöl (Wormseedoil = Ol. Chenopodii anthelmintici) pharmakologisch-klinisch eingehend geprüft und als ein werthvolles Antiascaridiacum gefunden habe, machte mich, von vorstehenden Erwägungen ausgehend, auf das Cineol aufmerksam und ich benutzte gern die willkommene Gelegenheit, in dem von ihm geleiteten Institut zunächst eine Reihe von hier mitzutheilenden pharmakologischen und thierexperimentellen Untersuchungen anzustellen, um dann event. auf Grund der hierbei gewonnenen Resultate der Prüfung des Cineols bei wurmkranken Menschen näher treten zu können. Für die Ueberlassung eines Versuchsquantums Cineol bin ich der Firma Schimmel & Co. zu Dank verpflichtet.

I. Versuche an Kaltblütern.

a) Frösche.

1. Versuch: 31. 3. 10. 4 Uhr 15 Min. Rana tempor., 25 g schwer, erhält 0,1 ccm 2proz. Cineolemulsion in den dorsalen Lymphsack. Nach 30 Min. werden die hinteren Extremitäten nachgeschleift, eine Schwächeerscheinung, von welcher $1/2$ Stunde später nichts mehr zu bemerken ist.

2. Versuch: Am 31. 3. 10. Nachm. 3 Uhr 35 Min. erhält ein 40 g schwerer Frosch $1/2$ ccm einer 2proc. Cineolemulsion in den dorsalen Lymphsack. Nach 10 Min. Verharren in Rückenlage und fast vollkommener Athemstillstand; bald darauf totale Paralyse der Willkürbewegungen bei erhaltenen Reflexen. Nach 20 Min. Herzaction intact, desgleichen nach 30 Min. bei Eröffnung des Herzbeutels. Nach 35 Min. Reflexe sehr deutlich. Letztere schwächer nach 75 Min.; Herzaction wie vorher. Nach 100 Min. Herzthätigkeit schwächer. Reflexe noch vorhanden. Nach 5 Stunden beginnt das Thier wieder munter zu werden und hat sich über Nacht vollkommen erholt.

3. Versuch: Am 31. 3. 10. Nachm. 3 Uhr 50 Min. erhält ein 75 g schwerer Frosch von einer 2proc. Cineolemulsion 1 ccm in den dorsalen Lymphsack. 10 Min. später Verharren in Rückenlage und Lähmung. Nach 20 Min. munterer, jedoch Bewegungen incoordinirt. Nach 35 Min. Athmung sehr langsam, oberflächlicher; in frisches Wasser übertragen, sinkt das Thier zu Boden und macht geringe incoordinirte Bewegungen. Nach 40 Min. Reflexe schwach. Nach 60 Min. völliges Sistiren der Athmung. Nach 4 Stunden fängt das Thier an, sich zu erholen und ist am nächsten Tage völlig munter.

4. Versuch: 31. 3. 10. Nachm. 4 Uhr wird ein 30 g schwerer Frosch unter eine Glasglocke gebracht, unter welcher ein mit 2 ccm Cineol getränkter Wattebausch sich befindet. Nach 15 Min. schläfrig, Verharren in Rückenlage. Gleich darauf Stillstand der Respiration. Nach 30 Min., in frisches Wasser gebracht, Zubodensinken und



Unbeweglichbleiben des Thieres; dabei Reflexe erhalten, aber schwach. Athmungsstillstand. Nach 40 Min. spontane incoordinirte Extremitätenbewegungen. Nach 50 Min. Herzthätigkeit ungestört. Nach 60 Min. Contractionen des Herzmuskels schwächer, nach 90 Min. nur noch angedeutet. Reflexe sehr schwach. Nach 5 Stunden beginnt das Thier sich zu erholen, ist nach 18 Stunden soweit munter, dass es in normaler Stellung hocken kann. Am nächsten Tage vollkommen munter.

5. Versuch: 14. 4. 10. erhält ein 50 g schwerer Frosch 1 ccm 2proc. Cineolemulsion in den dorsalen Lymphsack; 1 Stunde später verharrt das Thier in Rückenlage. 6 Stunden später völlige Lähmung und Narkose. Herz pulsirt bei Eröffnung des Thorax regelmässig. Von Nerven aus sind Zuckungen bei Faradisation prompt auszulösen; desgleichen ist das Rückenmark erregbar.

Das Ergebniss der Versuche an Fröschen lautet demgemäss folgendermassen: Bei Fröschen tritt bei Einverleibung bis zu ca. 0,5 g Cineol pro kg in den dorsalen Lymphsack, sowie auch bei Inhalation des Cineols nur vorübergehende Lähmung ein; die Thiere erholen sich von diesem Narkosezustand vollständig; eine Curare-Wirkung, wie sie für manche ätherische Oele und für den Campher besteht, ist zu vermissen.

b) Kröten.

1. Versuch: 15. 4. 10. Nachm. 4 Uhr erhalten 2 je 40 g wiegende Kröten (Bufo cinerea) je 2 ccm 2proc. Cineolemulsion in den dorsalen Lymphsack. Nach 2 Stunden partielle Lähmung; nach 8 Stunden totale Lähmung; in dieser Verharren noch nach 18 Stunden. Nach 40 Stunden ist das eine Tier todt, das andere hat sich völlig erholt. Keine Curarewirkung.

2. Versuch: wie 1. mit je 1 ccm 2proc. Cineolemulsion; nach 8 Stunden partielle Lähmung, nach 18 Stunden völlig munter.

Resultat: Bei Kröten vermag ca. 1 ccm reines Cineol pro kg Gewicht nicht immer den Tod herbeizuführen, sondern nach einem ca. 40 Stunden dauernden Stadium der tiefen Narkose erholen sich die Thiere vollständig.

c) Fische.

1. Versuch: Am 5. 4. 10. 10 Uhr Vorm. werden in einen Behälter mit fliessendem Leitungswasser und durchströmender Luft 2 Pliethen (Abramis blicca) von 110 bez. 90 g Gewicht hineingebracht, nachdem dem ersteren 1,5 ccm, dem letzteren 0,3 ccm Cineol an der Seite injicirt wurden. Der grössere Fisch schnappt nur noch einige Minuten, auf der Seite liegend, nach Luft; der kleinere bleibt etwa 1 Stunde am Leben. Beide Fische drehen die Schwanzspitze nach der der Injectionsstelle gegenüberliegende Seite.

2. Versuch: Am 5. 4. 10. 4 Uhr Nachm. wird eine Pliethe in einen luftdurchströmten, mit 5 l frischen Leitungswassers gefüllten Behälter gebracht, nachdem 10 ccm 2proc. Cineolemulsion mit ca. 50 ccm Wasser gut durchgeschüttelt, dem Wasser zugesetzt und durch fleissiges Umrühren mit einem Glasstab möglichst gleichmässig verteilt worden sind. $1^1/_2$ Stunden in dem Wasser belassen, bleibt der Fisch munter.

3. Versuch: 6. 4. 10. 10 Vorm. werden in gleiche Lösung 2 Barsche hineingebracht. Beide Thiere sind am andern Morgen, d. h. nach 24 Stunden völlig munter. Die Fische bleiben in demselben Wasser, jedoch werden nochmals 10 ccm 2proc.



Cineolemulsion zugesetzt. Auch jetzt leben die Thiere trotz mangelhafter Luftzufuhr zum Wasser noch 24 Stunden. Der eine von ihnen ist allerdings weniger lebhaft und schwimmt auf der Seite liegend; er erholt sich aber, in frisches Wasser übertragen, in kurzer Zeit und bleibt ebenfalls am Leben.

4. Versuch: Am 11. 4. 10. 10 Uhr Vorm. wird 2 Barschen im Gewichte von je 70 g 0,5 ccm 2proc. Cineolemulsion seitlich injicirt; desgleichen erhält ein grösseres Exemplar von 120 g Gewicht 1 ccm in die Bauchhöhle. Sämmtliche Thiere bleiben in einem ca. 8 l fassenden Wasserbehälter ohne regelmässige Luftzufuhr am Leben und lassen keinerlei Störung erkennen.

Aus vorstehenden Versuchen an Fischen kann gefolgert werden, dass Cineolzusatz 1 : 10000 zum Wasser, in welchem die Fische sich befinden, nicht im Stande ist, binnen 48 Stunden den Tod der Thiere herbeizuführen. Bei directem Einspritzen weit stärkerer Cineolmengen (ca. 0,3 pCt. des Körpergewichtes) gehen nach kurzer Zeit die Thiere zu Grunde, während sie bei Injection bis ca. 0,02 pCt. ihres Gewichtes nicht die leichtesten Krankheitserscheinungen erkennen lassen.

II. Versuche an Warmblütern.

a) Huhn.

Am 4. 4. 10. 3 Uhr 50 Min. Nachm. erhielt ein graues, ca. 1 kg schweres Haushuhn zwei mit je 1,5 ccm Cineol gefüllte Gelatinekapseln (3 ccm Cineol) per os. Nach $1^1/_2$ Stunden ist das Thier munter. Nach 5—6 Stunden ist es weniger lebhaft und hat durchfällige Entleerungen von grau-grünlicher Farbe; derselbe Zustand besteht noch am 5. 4. 10. 10 Uhr Vorm.; bis Nachmittags vorgeworfenes Futter verweigert. Gegen Abend frisst das Thier, erholt sich bis zum andern Tage vollständig und giebt dadurch zu erkennen, dass bei Verabreichung von rund 3 ccm Cineol pro kg Gewicht nur relativ geringfügige Darmreizung entsteht, welche sich durch vorübergehende Unlust zum Fressen und Entleerung dünnerer Excremente documentirt.

b) Kaninchen.

1. Versuch: Am 3. 4. 10. 4 Uhr 10 Min. Nachm. werdem einem ca. 1 kg wiegenden Kaninchen 2 ccm Cineol unter die Rückenhaut gespritzt. Nach 55 Min. frisst das Thier; auch bleibt es vollkommen munter.

4. 4. 10. 10 Uhr 35 Min. Vorm. nochmals 2 ccm Cineol subcutan, bis zum Abend keinerlei Krankheitserscheinungen; ebenso wenig bis zum andern Tage. Injectionsstelle o. B.

5. 4. 10. 4 Uhr Nachm. 4 ccm Cineol unter die Rückenhaut. Auch nach dieser Injection bleibt das Thier munter und im Urin sind pathol. Bestandtheile nicht nachzuweisen.

2. Versuch: Dasselbe Kaninchen erhält am 12. 4. 10 früh 10 Uhr 15 Min. 5 ccm Cineol subcutan. Nach 24 Stunden munter. Frisch gelassener Urin ist stark alkalisch, ziemlich klar; er enthält kein Eiweiss, kein Aceton, keinen Zucker. Beim Kochen mit KOH bräunlicher, flockiger Niederschlag; beim Kochen mit $CuSO_4$ mit oder ohne Zufügen von KOH Schmutziggrünfärbung; auch Kochen mit fertiger Fehling'scher Lösung ergiebt keine Besonderheiten; beim Kochen mit verdünnter H_2SO_4 tritt keine Spur von Geruch nach Cineol auf.

Kaninchen vertragen nach dem Gesagten selbst grosse Dosen (1—5 ccm) Cineol bei subcutaner Application ohne Störung des Allgemeinbefindens; auch gelingt es nicht in solchen Fällen gepaarte Glykuronsäuren im Harn nachzuweisen.

c) Meerschweinchen.

1. Versuch: Buntes Meerschweinchen von 600 g Gewicht erhält am 19. 3. 10. $11^3/_4$ Uhr Vorm. $^1/_2$ ccm Cineol unter die Rückenhaut. Schon bald darauf ist das Thier unruhig, schreit auf und rennt im Käfig hin und her. Nach 10 Minuten wird es ruhiger, taumelt und legt sich auf die Seite. In Seitenlage nach ca. 40 Minuten mehrfach allgemeine Krämpfe; im übrigen jedoch soporöser Zustand mit tiefer, beschleunigter Athmung. Nach 4 Stunden unfähig, sich aus Rückenlage aufzurichten, aber weniger somnolent. Nach 7 Stunden zeitweise träge Bewegungen; nach 12 Stunden liegt das Thier todt da.

Section: Keine Besonderheiten, auch Injectionsstelle reactionslos.

2. Versuch: Schwarzweisses Meerschweinchen erhält eingeträufelt per os 41 Tropfen = 1 ccm. Gleich darauf ist das Thier unruhig, rennt im Käfig hin und her, prustet und wird bald schläfrig, indem es mit halbgeschlossenen Lidern träge in der Ecke sitzt. Nach kurzer Zeit hat sich das Thier erholt.

3. Versuch: Acht Tage später erhält dasselbe Thier 1 ccm Cineol per os; nach 1 Stunde taumelt das Thier, reibt sich die Schnauze, fällt zeitweise zur Seite und kann sich nur mit einiger Mühe wieder aufrichten. $^1/_2$ Stunde später liegt das Thier mit einer Athmung von 60 in der Minute und zeitweise auftretenden Zuckungen der Hinterfüsse in Seitenlage und verharrt auch in Rückenlage anscheinend im Zustand der Narkose. Nach 6 Stunden ist das Thier todt. An den inneren Organen, speciell an Oesophagus, Magen- und Darmschleimhaut keine Veränderungen nachweisbar; Gallenblase reichlich gefüllt; in der Harnblase wenige Tropfen trüben, gelblichen Urins. Alle Organe und ev. Inhalt riechen stark nach Cineol.

4. Versuch: Am 3. 4. 10 werden um 9 Uhr a.m. einem 500 g schweren Meerschweinchen 0,4 g Cineol mit Hülfe einer Pravacz'schen Spritze per os beigebracht. Das Thier bleibt munter, wenn auch seine Lebhaftigkeit nach einigen Stunden vorübergehend nachlässt.

4. 4. 10. 8 Uhr 30 Min. a. m. 0,3 g Cineol per os. Hinterher unruhig, später stiller als gewöhnlich. Nach 8 Stunden völlig munter.

5. 4. 10. 8 Uhr 30 Min. a. m. 0,3 ccm Cineol per os. Nach 4 Stunden munter.

6. 4. 10. 8 Uhr 30 Min. a. m. 0,3 ccm Cineol per os.

7. 4. 10. 7 Uhr 30 Min. a. m. 0,3 ccm Cineol per os. Munter.

8. 4. 10. 12 Uhr 30 Min. p. m. 0,5 ccm Cineol per os. Normaler Koth.

5 Uhr p. m. liegt das Thier wie todt auf der Seite im Käfig. Bei der sofort vorgenommenen Obduction sind an den inneren Organen keine nennenswerthen Veränderungen zu finden. Der Dickdarminhalt ist breiig, der Magen ziemlich leer; sein Inhalt riecht deutlich nach dem Oel. Während der Obduction bewegt das Thier plötzlich den linken Vorderfuss und es zeigt sich bei Eröffnung des Thorax, dass das Herz in normaler Weise pulsirt, d. h. also, dass das Thier nicht todt, sondern nur in tiefster Narkose gewesen ist.

Auch in den Versuchen an Meerschweinchen hat sich demgemäss das Cineol als ein relativ harmloses ätherisches Oel erwiesen. In Gaben von 0,15—0,25 pro kg Gewicht wird es bei oraler Einverleibung ohne nennenswerthe Störung des Allgemeinzustandes der Versuchsthiere vertragen. Bei subcutaner Ap-

plication von ca. 1 ccm Cineol pro kg Gewicht tritt jedoch nach vorhergegangenen Lähmungserscheinungen der Exitus ein; auch genügt in der Regel eine einmalige Dosis von 2 ccm Cineol per os, um den Tod der Thiere herbeizuführen. Makroskopisch nachweisbare Organveränderungen lassen sich auch bei den genannten grossen Cineolgaben nicht nachweisen.

Wirkung des Oels auf Blut.

1. Versuchsreihe: Am 13. 4. 10, 10 Uhr a. m. werden Reagenzgläschen mit je 10 ccm 1 proc. frisch bereiteter Aufschwemmung von Hundeblut in physiologischer Kochsalzlösung mit steigenden Mengen Cineol versetzt, gut durchgeschüttelt und in ein 38° Wasserbad gestellt. Ein anderes Reagenzrohr bleibt ohne Cineolzusatz. Nach 3½ Stunden beginnen in dem Controlglas die Erythrocyten sich zu sedimentiren in Gestalt eines braunrothen Bodensatzes; der Inhalt der übrigen Gläschen ist unverändert trübe; in sämmtlichen Concentrationen sind deutlich die beiden Oxyhämoglobinstreifen erkennbar. Nach 24 Stunden ist ebenfalls mit Ausnahme des Controlgläschens keine Ausfällung zu bemerken. In allen cineolbeschickten Blutmischungen, selbst bei einer Verdünnung von 1:500, ist totale Hämolyse eingetreten und in den Concentrationen von 1:40 bis 1:10 auch Methämoglobinbildung zu constatiren.

2. Versuchsreihe: 13. 4. 10. 10 Uhr 30 Min. a. m. Versuchsanordnung wie in Versuch 1. Nur wird die 1 proc. Lösung des Hundeblutes mit destillirtem Wasser zubereitet. Nach 24 Stunden langem Verweilen der Gläser im Wasserbade ist nirgends ein Niederschlag aufgetreten, dagegen in allen Gläschen Methämoglobinbildung spectroskopisch nachweisbar.

3. Versuchsreihe: 14. 4. 10. 10 Uhr a. m. Die gleiche Versuchsanordnung mit 1 pCt. Katzenblut in physiologischer NaCl-Lösung. Das Blut stammt von einem ganz jungen, frisch geschlachteten Thiere. Als Zusatz wird statt des reinen Cineols die mit Hühnereizusatz bereitete 2proc. Cineolemulsion verwandt, mit welcher bereits an Kaltblütern experimentirt worden ist. Nach 4 Stunden hat sich in allen Gläschen ein braunrothes Sediment gebildet. Nach 24 Stunden ist in den Concentrationen bis 1:1000 keine Hämolyse zu constatiren; erst in den Concentrationen von 1:1000 und 1:500 (reines Cineol) ist secundäre Hämolyse aufgetreten, d. h. die Flüssigkeit ist vollständig farblos, nur unten steht eine mehrere Millimeter hohe hämolytische Schicht. Die beiden Controlproben sind farblos und am Boden liegen als braunrothes Sediment die intacten Blutkörperchen. Nach dem Aufschütteln der Lösung 1:500 (reines Cineol!) ist Methämoglobinbildung deutlich wahrnehmbar; bei 1:1000 bildet sich nach dem Aufschütteln eine kleine braunrothe Flocke, die erst als Kathämoglobin anzusprechen ist; auch ist hier eine ganz geringe Methämoglobinbildung zu beobachten.

4. Versuchsreihe: In 20, 30 und 40 ccm 1 pCt. Katzenblut in 0,9 proc. Kochsalzlösung werden mit je 1 Tropfen Cineol versetzt, durchgeschüttelt und ins Wasserbad gestellt. Nach 3 und auch nach 24 Stunden sind die Mischungen klar und weisen ein auf dem Boden befindliches Sediment auf, d. h. es ist in den Lösungen von 1:1000 keine Hämolyse mehr eingetreten.

5. Versuchsreihe: Versuchsanordnung mit 1 pCt. Katzenblut von einem ganz jungen Thiere in destillirtem Wasser wie bei 1—4. Nach 24stündigem Verweilen im Wasserbade sind die 3 Controlgläschen klar und sedimentlos; ein Sediment fehlt auch in den stärksten Verdünnungen mit Cineolemulsionzusatz. In den Concentrationen von 1:2000, 1:1000 und 1:500 (auf reines Cineol berechnet!) hat sich



ein mit der Menge des zugefügten Oels reichlicher werdendes rothgelbliches Sediment gebildet. Die beiden Oxyhämoglobinstreifen sind in den Controlgläschen sehr deutlich wahrnehmbar; in den cineolbeschickten Gläsern sind dagegen mit steigendem Emulsionszusatz die Absorptionsstreifen schmaler und verschwommen, aber selbst bei der Concentration 1:500 noch zu erkennen.

6. Versuchsreihe: 15. 4. 10. 10 Uhr a. m. 1 pCt. Katzenblut eines jungen Thieres in 0,9 proc. NaCl-Lösung in derselben Weise mit steigenden Mengen reinen Cineols versetzt. Nach 3 Stunden in allen cineolversetzten Proben deutliche Oxyhämoglobinstreifen ohne Sedimentbildung. In beiden Controlgläschen völlige Klärung der Lösung und braunrothes Sediment auf dem Boden. Nach 24 Stunden in allen Gläsern mit Ausnahme der beiden Controlen Hämolyse und zwar auch in der schwächsten Concentration von 1:500. Bei den stärksten Concentrationen schwimmt das Oel als grauweisse Masse an der Oberfläche; diese Masse besteht vielleicht aus Eiweiss. Methämoglobinbildung fehlt.

7. Versuchsreihe: 15. 4. 10. 10 Uhr 10 Min. a. m. Je 1 ccm 1 pCt. Katzenblut in destillirtem Wasser mit steigenden Tropfenmengen Cineol versetzt. Nach $3^1/_2$ Stunden die 3 Controlgläschen und die Concentration 1:500 klar; sämmtliche Gläschen lassen Sedimentirung vermissen. Auch fehlt Kath- oder Methämoglobinbildung gänzlich. Wohl aber ist die Menge des spectroskopisch nachweisbaren Oxyhämoglobins schon in den schwächsten Lösungen (1:500 und 1:250) sichtlich verringert; in den stärkeren Concentrationen ist seine Beurtheilung wegen der Trübung unmöglich.

Die Ergebnisse der Versuche mit Cineol auf Blut würden sich demgemäss folgendermaassen formuliren lassen:

1. In Aufschwemmungen von 1 pCt. Katzen- und Hundeblut in physiologischer Kochsalzlösung tritt noch bei 1:500 binnen 24 Stunden totale Hämolyse, bei 1:40 auch Methämoglobinbildung auf; bei 1:1000 ist im Hundeblut keine Hämolyse mehr zu beobachten. Im Katzenblut ist bei Verwendung einer 2 proc. mit Eigelb bereiteten Cineolemulsion als Zusatz noch bei 1:1000 (auf reines Cineol berechnet!) secundäre Hämolyse festzustellen und gleichzeitig bei 1:500 auch eine geringe Methämoglobinbildung vorhanden.
2. In Hundeblutlösungen in destillirtem Wasser bildet sich binnen 24 Stunden noch bei einer Concentration von 1:500 Methämoglobin, während im Blute einer ganz jungen Katze bei derselben Concentration bei Verwendung reinen Cineols nur eine Verminderung des Oxyhämoglobins festzustellen ist, dagegen bei Benutzung von reinem Cineol und 2proc. Cineolemulsion Cathämoglobin- und Methämoglobinbildung völlig vermisst wird.

II. Wirkung des Oels auf Milch (Gerinnung, Säuerung).

1. Versuchsreihe: Am 4. 4. 10 Nachmittags 4 Uhr werden je 10 ccm roher Kuhmilch mit Hülfe einer feinen Tropfpipette (1 ccm Cineol = 67 gtt.) mit steigenden Mengen von Cineol versetzt und neben einer cineolfreien Probe, mit Wattepfröpfchen verschlossen, in ein ca. 37° C. warmes Wasserbad gestellt. Am nächsten Vormittage ist der Inhalt der Gläschen mit einem Zusatz von bis 4 Tropfchen Cineol geronnen, dasselbe ist der Fall bei dem cineolfreien Controlglas; aller Gläschen Inhalt reagirt sauer, jedoch ist die Intensität mit stärkerem Cineolzusatz schwächer; in allen



Gläschen hat sich an der Oberfläche eine rahmig-ätherische Schicht abgesetzt. Der Inhalt der Reagenzgläser mit mehr als 4 Tropfen Cineolzusatz ist ungeronnen geblieben.

Als das Resultat dieser Versuche kann verzeichnet werden, dass ein Zusatz von 12 ccm Cineol pro Liter roher Kuhmilch genügt, um die bei der geschilderten Versuchsanordnung sonst eintretende Gerinnung der Milch mit Sicherheit zu verhindern. Desgleichen wird durch den Cineolzusatz in steigender Menge die Säuerung der Milch vermindert.

2. Versuchsreihe: Am 4. 4. 10 $4^1/_2$ p. m. wurden nach der von mir und K. Kobert bereits erfolgreich verwandten „Milch-Schwefelmethode" je 10 ccm roher Kuhmilch nach Zusatz von je einer kleinen Messerspitze von Sulfur praecip. und mit steigenden Mengen Cineol versetzt, gut durchgeschüttelt, in ein 37° C. warmes Wasserbad gebracht. In die Oeffnung der watteverschlossenen Reagenzgläser wurde ein mit Bleizuckerlösung befeuchteter Filtrirpapierstreifen eingeklemmt. Nach 18 Stunden ist im Controlgläschen der Papierstreifen stark schwarz gefärbt und ebenso diejenigen in den Reagenzgläschen mit Zusatz bis zu 32 Tropfen Cineol. Die Intensität der Schwarzfärbung nimmt allmählich ab; in den übrigen Gläschen ist eine Verfärbung des Bleipapiers zu vermissen. Der Inhalt der Gläschen reagirt sauer, doch sind die mit 1 ccm und mehr Cineol versetzten Gläschen weniger stark sauer als die übrigen.

Aus dem Gesagten ergiebt sich, dass das Cineol erst in Mengen von 4,8 pCt. zu roher Kuhmilch zugesetzt, die auf Bakterienwirkung beruhende H_2S-Entwicklung zu verhindern vermag, und dass es damit in die Gruppe der schwach wirkenden ätherischen Oele zu rechnen ist, wie aus an anderer Stelle veröffentlichten Untersuchungen über ätherische Oele und Bakterienwirkung in roher Kuhmilch hervorgeht, bei welchen die H_2S-hemmende Fähigkeit des mit dem Cineol identischen Eucalyptols als mittelstark (1:25—1:50) nachgewiesen werden konnte. Dass beide Werthe nicht völlig übereinstimmen, erklärt sich zum Theil durch die Verschiedenheit der zu beiden Versuchsreihen verwandten Milch, zum Theil aber auch in der Weise, dass bei den früheren Untersuchungen die Wirksamkeit des Eucalyptols an der unteren, in den hier aufgeführten Studien an der oberen Grenze liegend gefunden wurde, so dass als Grenzwerth zwischen schwach- und mittelstark wirkender Intensität der Verhinderung der H_2S-Entwicklung die Concentration 1:25 sich ergiebt und damit die beiden erhaltenen Werthe sich nahezu decken.

III. Wirkung des Oels auf Bakterien.

4. 6. 10. Vormittags werden je 10 ccm 24stündiger Reincultur von Bacterium coli und Staphylokokken mit je 5, 10, 20 und 33 Tropfen Cineol gut durchgeschüttelt, bei Zimmertemperatur hingestellt. Ein cineolfreies Glas bleibt bei beiden Bakterienarten zur Controle. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur sind Verschiedenheiten an dem Inhalt sämmtlicher Gläschen nicht zu erkennen. Es werden nunmehr mit Hülfe der einzelnen Reagenzgläschen Ausstriche auf Agar gemacht und hierbei ergiebt sich, nachdem dieselben über Nacht im Brutschrank gestanden haben, dass sowohl in den Controlgläsern beider Bakterienarten, als auch in den mit Cineol versetzten das Bakterienwachsthum durch die zugefügten Mengen des in Rede stehenden Oeles nicht verhindert worden ist. Namentlich die Staphylokokkenplatten weisen



intensives Wachsthum auf; die aufgegangenen Culturen der Coliplatten sind viel weniger reichlich und nehmen von ca. 10 bis auf 2 Colonien bei den mit 5 bezw. 73 Tropfen Cineol durchgeschüttelten Gläsern ab.

Aus den Versuchen geht hervor, dass selbst bei einer Concentration von 1:20 zu Reinculturen von Bacterium coli und Staphylokokken zugesetzt, das Cineol nicht im Stande ist, das Wachsthum dieser Mikroorganismen hintanzuhalten und dass es demnach nur schwach bakterientödtende Wirkung haben muss.

IV. Versuche an lebenden Spulwürmern.

19. 4. 10. $5^1/_2$ p. m. werden mehrere Spulwürmer, welche einer 7jährigen Patientin mittels Ol. Chenopodii abgetrieben worden waren, in laues Wasser übertragen. Die Thiere machen bald lebhafte Bewegungen und kommen dann in eine Mischung von 5 ccm 2proc. Cineolemulsion in 200 0,9proc. Kochsalzlösung in ein 37^0 warmes Wasserbad. Mehrere andere Exemplare bleiben ebenfalls in physiologischer Kochsalzlösung ohne Cineolzusatz als Controle.

20. 4. 10. Vormittags: Beide Wurmgruppen weniger lebhaft, träge, doch ohne weissliche Verfärbung und Todtenstarre. Die in der cineolversetzten Salzlösung (Cineol 1:2000 0,9pCt. NaCl) befindlichen Thiere werden in einfache Kochsalzlösung gebracht.

22. 4. 10. Sämmtliche Thiere leben, die in Cineolsalzwasser gewesenen sind sogar besonders lebhaft. Die letzteren Spulwürmer werden 9 a. m. wiederum in eine Lösung von Cineol 1:2000 Kochsalzwasser übertragen. Als 2 Tage später am Nachmittage die Thiere controlirt werden, ergiebt sich, dass nicht nur die Controlthiere, sondern auch die zum zweiten Male in Cineollösung gebrachten Spulwürmer leben.

25. 4. 10. Sämmtliche Thiere sind träger und machen nur geringfügige Bewegungen; die aus der Cineollösung herausgenommenen Exemplare werden nach Abspülen mit frischem Wasser lebhafter und verhalten sich wie die Controlthiere.

Résumé: Mehrtägiges Verweilen lebender, vom Menschen stammender Spulwürmer in einer 0,05 proc. Cineolkochsalzlösung vermag nicht, die Parasiten abzutödten.

Nachdem durch die vorstehenden Versuche in mehrfacher Hinsicht die Eigenschaften des Cineols geprüft und seine Wirksamkeit durchweg als beträchtlich geringer sich erwiesen hatte, als bei dem früher studirten Ol. Chenopodii anthelmintici, schien es erwünscht, die Hauptwirkungen beider Präparate in einer kleinen Tabelle neben einander zu stellen. Dies ist geschehen in der nebenstehenden Uebersichtstabelle, auf deren wichtigste Unterschiede beider ätherischer Oele kurz zurückzukommen sein wird.

Es ergiebt sich aus der Tabelle, dass sowohl bei Kaltblütern, als auch bei Warmblütern die narkotisirende Wirkung des Cineoles, — um eine solche handelt es sich wie bei dem amerikanischen Wurmsamenöl in erster Linie — eine erheblich schwächere war, ja dass z. B. beim Kaninchen bei subcutaner Einverleibung recht grosser Dosen Cineol nicht die leiseste merkbare Alteration des Allgemeinbefindens hervorgerufen werden konnte und auch beim Huhn 6mal stärkere Gaben nur leichte Störungen (verminderte Fresslust, durchfällige Entleerungen) im



Vergleichende Zusammenstellung der Hauptwirkungen des Oleum Chenopodii anthelminthici und des Cineol.

Ol. Chenop. anthelm.	Cineol
Für Frösche: Circa 0,3 pro Kilogramm tödtliche Dosis bei 0,1 pM. Lähmung	Bei 0,2 pM. Gewicht: Lähmung.
Für Fische: Bei 1: 8000 Tod 1:12500 völlige Narkose 1:25000 Betäubung	1:10000 keinerlei Störung.
Bei Hühnern: Bei 0,5 pM. Taumeln, Lähmung und Tod	3,0 pM. verminderte Fresslust, Durchfall, bleibt am Leben.
Bei Meerschweinchen: 0,4 pM. tödtliche Dosis	Meist viel grössere Dosen intern und subcutan vertragen (1—2 pM.).
Bei Kaninchen: 0,3 pM. Lähmung und Tod	Bis 8 g in 3 Tagen ohne jeglichen Effect, desgleichen einmalige Dosis von 5 g.
Verhindert: Gerinnung der Milch bei 10 pM. H_2S-Entwicklung in Milch bei 1:50 Wachsthum von Bacterium coli bei 1:120 (hemmend noch bei 1:250)	 Bei 12 pM. Bei 1:20. Wirkt nur hemmend bei 1:20.
Bei lebenden Spulwürmern schon bei 1:10000 Thiere binnen 1 Minute todt	In 1:2000 mehrtägiges Verweilen ohne Schaden ertragen.

Gefolge hatten, während bei gleichartiger Einverleibung des Ol. Chenopodii in geringen Gaben schon Lähmung und Tod der Versuchsthiere eintraten. Auch die Bakterienentwickelung (B. coli) wurde durch Cineolzusatz 1 : 20 nur wenig vermindert, durch Zusatz von amerikanischem Wurmsamenöl 1 : 120 jedoch mit absoluter Sicherheit verhindert und noch bei 1 : 250 deutlich gehemmt.

Vor allen Dingen wurden durch Ol. Chenopodii-Zusatz bei einer Concentration von 1 : 10000 bereits in diese Lösung übertragene Spulwürmer binnen einer Minute abgetödtet, während beim Cineol noch in einer Concentration von 1 : 2000 die Parasiten Tage lang am Leben erhalten werden konnten.

Nach den im Vorigen mitgetheilten Versuchen war demnach zu erwarten, dass, falls das Cineol sich als ein brauchbares Mittel zur Abtreibung von Darmparasiten beim Menschen eignen sollte, es vermuthlich in grösseren Dosen als das amerikanische Wurmsamenöl gegeben werden musste.

Einige derartige Wurmcuren wurden an Kindern der medicinischen Kinderabtheilung des Grossherzoglichen Universitäts-Krankenhauses in Rostock angestellt und seien im Folgenden kurz mitgetheilt.

Bezüglich der Art der Darreichung wurden verschiedene Wege eingeschlagen, von denen jedoch nur die später zu erwähnende Verwendung in Tropfen sich bewährte. Eine Mischung des Cineoles mit Santonin und Ol. Ricini (20 : 2 : 100) wurde von den Kindern sehr ungern genommen; auch war es nicht möglich, das Santonin in Lösung zu erhalten, sondern dieser keineswegs harmlose Bestandtheil der Mixtur setzte sich als Bodensatz ab. Auch eine Combination von Cineol und Ricinusöl (30 : 70) ohne Santoninzusatz kann nach mehreren Versuchen



nicht empfohlen werden, da sie vor allem bei Verabreichung von mehreren Kinderlöffeln pro Tag jede wurmtreibende Kraft vermissen liess.

So erfolgte denn weiterhin die Verabreichung des Cineoles in analoger Weise, wie diejenige des Ol. Chenopodii, über dessen Medication bereits mehrfach von mir geschrieben wurde, so dass ich hier nicht nochmals auf Einzelheiten einzugehen brauche (tropfenweise in Zuckerwasser mit nachherigem Abführmittel). Immerhin wurde bei den ersten Versuchen die Gabe des Cineols möglichst gering bemessen, um unangenehme Nebenwirkungen zu vermeiden und den wurmkranken Kindern nicht zu schaden. So wurde z. B. bei den ersten der zu schildernden Wurmcuren nach zweimaliger erfolgloser Darreichung von Cineol zur Verabreichung von dem vielfach bewährten Ol. Chenopodii übergegangen mit dem Effect, dass auch jetzt mit Hilfe dieses Mittels die Parasiten prompt abgetrieben werden konnten.

Dass aber die Darreichung des Cineoles bei Kindern bei unzweckmässiger Dosirung des Medicamentes ernsten, wenn auch vorübergehenden Störungen Veranlassung geben kann, dafür mögen von Schroeder und Orr berichtete Fälle als Beweis vorweggeschickt werden.

Der Schröder'sche Fall betraf einen $1^1/_2$jährigen Knaben, welcher aus einer auf dem Nachttische seiner Mutter stehenden Flasche versehentlich Eucalyptusöl getrunken hatte. Auf sein plötzliches Geschrei eilte die Mutter herbei und fand den Knaben mit der leeren Flasche in der Hand. Da der Knabe sich bald wieder beruhigte, nahm die Mutter an, dass er von dem Oel nicht getrunken, sondern den ganzen Inhalt in's Bett verschüttet habe. Eine halbe Stunde später wurde der Knabe, der inzwischen Kaffee getrunken und Brod gegessen hatte, plötzlich taumelig und konnte sich nicht mehr auf den Füssen halten. Anfangs heiter delirirend, verfiel er in einen tiefen Schlaf. Dazu stellte sich wiederholtes Erbrechen und Aufstossen ein. Das Gesicht war geröthet, die Pupillen mittelweit, die Athmung beschleunigt und ziemlich oberflächlich, der Puls klein, schnell, kaum zu zählen, 182 in der Minute. Die Temperatur betrug 36,4. Die Reflexe waren herabgesetzt. Athemluft und Erbrochenes rochen stark nach Eucalyptusöl. Nach einigen Stunden wurde der Knabe allmählich wieder munter und erholte sich schnell. Am andern Morgen war ihm nichts mehr anzumerken.

Ueber den zweiten Fall berichtet Orr, und zwar von einem 9 Monate alten Kinde, welchem aus Versehen statt Ricinusöl 8 g Eucalyptusöl eingeflösst wurden. Der Knabe verfiel in Bewusstlosigkeit, bekam einen Brechdurchfall, die Pupillen contrahirten sich sehr stark, Puls und Athmung wurden beschleunigt. Orr führte durch Zinksulfatlösung weiteres Erbrechen herbei und brachte dem Kinde per os 4,0 g Whisky, später einen starken Kaffeeaufguss bei. Durch diese Behandlung bekamen die Pupillen bald ihre normale Weite und das Bewusstsein kehrte zurück. Ueble Nachwirkungen machten sich nicht bemerkbar.

Die eigenen Beobachtungen waren nun folgende:

Fall 1. M. Z., Musikertochter, 13 Jahre (No. 120, 1909/10). Zur Beobachtung auf Hysteroepilepsie aufgenommen. Guter Ernährungs- und Entwickelungszustand.



Innere Organe ohne Besonderheiten. Urin ohne Besonderheiten. Im geformten Stuhl ziemlich zahlreiche Spulwurmeier.

26. 3. 10. Mit einstündiger Pause 2mal 5 Tropfen Cineol in Zuckerwasser und hinterher etwas Milch; Mittags 12 Uhr, 2 Stunden nach Einnehmen der zweiten Dosis Cineol, 1 Esslöffel Ol. Ricini. Keinerlei subjective Beschwerden über die Wurmkur; Medicament ohne Widerwillen genommen. Da bis 4 Uhr p. m. kein Stuhl, nochmals 15 g Ol. Ricini. Gegen Abend Entleerung eines dünneren Stuhles ohne Spulwürmer. Gut geschlafen.

27. 3. 10. Früh 7 Uhr spärlicher, mit Schleim vermischter dünner Stuhl ohne Ascariden. Deshalb um 10 Uhr 30 Min. und 11 Uhr 30 Min. je 10 Tropfen Cineol und hinterher Brustpulver. Abends leichte Magenschmerzen.

28. 3. Wurmkur bis jetzt resultatlos; in 3 entleerten Stühlen keine Spulwürmer.

Da Cineol vergeblich verabreicht, erhält die Patientin am

31. 3. 10 in der üblichen Darreichung 2mal 10 Tropfen Ol. Chenopodii anthelminthici und hinterher Brustpulver. Am Abend 2 Stühle von breiiger Consistenz ohne Würmer; in der Nacht 2 dünnere Stühle und in einem derselben ein männlicher und ein weiblicher Spulwurm.

6. 4. Stuhl parasiteneierfrei. Die vor dem Krankenhausaufenthalt beobachteten hysteroepileptischen Anfälle sind bisher nicht aufgetreten. Entlassung.

Fall 2. J. W., Reisendentochter, 8 Jahre alt (No. 41, 1911/12), leidet zeitweise an heftigen Schmerzen in der Genitalgegend. Seit einigen Tagen bemerkt die Mutter kleine Knäuel beweglicher, weisser Würmchen um den After und in der Vulva.

Bei der Aufnahme am 22. 11. 11 bot das dürftig ernährte, anämische, lebhafte Kind keinerlei Organveränderungen dar.

24. 11. 11. Im Urincentrifugat ein Oxyurenei; am Stuhl aussen haftend einige Oxyuren. Im Stuhl zahlreiche Trichocephalus- und weniger reichlich dünnschalige Ascarideneier. Scheidenspülung mit lauem Wasser resultatlos; auch im Centrifugat der Spülflüssigkeit nach der Spülung keine Oxyureneier, ebenso fehlten solche im unmittelbar hinterhergelassenen Urin.

25. 11. Früh um 8 und 9 Uhr je 25 Tropfen Cineol in Zuckerwasser und um 10 Uhr 10 g Ricinusöl. Mittags Uebelkeit; gegen Abend Erbrechen.

26. 11. Stuhl ohne Spulwürmer. Abends 1 Kinderlöffel Wermolin (Wermolin = Emuls. Ol. Chenopodii anthelminthici comp. der Adlerapotheke in Hilden [Rheinland]) und hinterher etwas warme Milch.

27. 11. Früh 8 Uhr wiederum 1 Kinderlöffel Wermolin und um 11 Uhr früh eine Laxintablette. Nachmittags ohne vorherige Störung des Allgemeinbefindens ein geformter Stuhl, in welchem ein grosser weiblicher Spulwurm sich befindet.

29. 11. Stuhl spulwurmeierfrei. Entlassen.

Fall 3. W. S., 10 Jahre alt, erhält, um die bei ihm durch den Nachweis der Eier im Stuhl festgestellten Spulwürmer abzutreiben, am

16. 12. 11. 2mal 30 Tropfen Cineol und hinterher einen Esslöffel Ricinus. Im Laufe des Spätnachmittags und der Nacht 3 weiche, wurmfreie Entleerungen.

18. 12. Zahlreiche dick- und dünnschalige Ascarideneier im Stuhl.

19. 12. 2mal 10 Tropfen Ol. Chenopodii und hinterher 2mal 1 Theelöffel Brustpulver. Nachmittags 2 Stühle ohne Würmer.

20. 12. Früh ein weicher Stuhl, in welchem ein grosser weiblicher Spulwurm nachgewiesen werden kann.

Da auf Grund der im Stuhl nachgewiesenen Ascarideneier mit Sicherheit angenommen werden konnte, dass ausser dem abgegangenen Weibchen weitere weibliche Exemplare vorhanden seien, wurde etwa 14 Tage später eine nochmalige Wurmkur mit Cineol vorgenommen, nachdem in der Zwischenzeit mehrfach Wurmeier im Stuhl hatten nachgewiesen werden können. Der Knabe erhielt diesmal 3mal 25 Tropfen



Cineol in der üblichen Weise mit nachheriger Darreichung eines Laxans. Nach dem Einnehmen mehrfach Klagen über Uebelkeit und Leibschmerzen, jedoch keine Entleerung von Ascariden mit den dünneren Stühlen. Um nun endlich die Wurmkur bei dem gegen die Darreichung der ätherischen Oele empfindlich gewordenen Knaben zu Ende zu führen, erhielt derselbe am

10. 1. 1912 2mal 15 Tropfen Ol. Chenopodii mit Laxans und dem Effect, dass noch ein weiblicher Spulwurm entleert wurde und in den später abgesetzten Stühlen sich keine Wurmeier mehr vorfanden.

Fall 4. 7jähriger Knabe, Spulwurmeier im Stuhl. Erhält am 4. 1. 12 3mal 15 Tropfen Cineol und hinterher einen Kinderlöffel Ol. Ricini, alles mit einstündigen Intervallen. Uebelkeit. Im Stuhl keine Spulwürmer zu finden. Deshalb am

10. 1. 12 2mal 10 Tropfen Ol. Chenopodii anthelm. und 1 Stunde später eine Laxintablette. Keine Beschwerden. Abgang eines grossen weiblichen Spulwurmes.

15. 1. Keine Wurmeier mehr im Stuhl zu finden.

Nach den eben mitgetheilten Beobachtungen an spulwurmkranken Kindern **hat das Cineol,** wie es nach den Eingangs angestellten thierexperimentellen Studien mit einiger Sicherheit vorausgesehen werden konnte, **als Helminthiacum trotz geeigneter Dosirung und Darreichung völlig versagt.**

Schon beim Einnehmen relativ kleiner Dosen traten bei den Kindern Leibschmerzen, Uebelkeit und Erbrechen auf und selbst bei grossen Gaben fehlte jede Wirkung auf die vorhandenen Ascariden. Ohne Gefahr für die wurmkranken Kinder war es jedoch nicht möglich, über die angewandten Dosen hinauszugehen, zumal zu erwarten stand, dass das Cineol in diesem Falle wieder erbrochen werden würde. Somit wird die bereits an anderer Stelle geäusserte Vermuthung, dass die Verabreichung von Eucalyptol in Verbindung mit Chloroform und Ol. Ricini lediglich durch die Anwesenheit des Chloroforms vermifuge Eigenschaften besitzt, ziemlich zur Gewissheit. Weiterhin muss auch hier nochmals hervorgehoben werden, dass das mehrfach erwähnte amerikanische Wurmsamenöl in der That eine werthvolle Bereicherung unserer spulwurmabtreibenden Medicamente darstellt und dass dieses Präparat nach unseren bisherigen Beobachtungen, über welche später ausführlicher zu berichten sein wird, auch in Form des Wermolin, d. h. einer Emulsion aus Ol. Chenopodii anthelmintici zur Anwendung bei Kindern mit Ascaridiasis empfohlen zu werden verdient.

Literatur.

Brüning, H., Zur Kenntniss des amerikanischen Wurmsamenöls. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906. 3. Bd.

Derselbe, Zur Behandlung der Ascaridiasis. Med. Klinik. 29. 1906.

Derselbe, Zur Frage der Helminthiasistherapie in den Tropen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. 1910. Bd. 14.

Kobert, K., Ueber die antiseptische Wirkung terpenfreier und terpenhaltiger ätherischer Oele. Pharmaz. Post. 1907.

Gildemeister, E. und Hoffmann, R., Die ätherischen Oele. Berlin 1899.

Semestralberichte der chemischen Fabrik Schimmel & Co. in Miltitz bei Leipzig.

Orr, Brit. med. Journ. Mai 1906.

Semmler, F. W., Die ätherischen Oele. Leipzig 1906. 3. Bd.

Schroeder, Ueber eine Vergiftung mit Eukalyptusöl. Excerpta medica. 10. 1908.



XII.

Aus der II. medicinischen Klinik zu Berlin.

Zur Frage der Sphygmotonographie, nebst Beschreibung eines neuen Sphygmotonographen.

Von

Theodor Brugsch.

(Mit 2 Abbildungen und 1 Curve im Text.)

Da wir bei der Blutdruckmessung am Krankenbett nicht nur die Kenntniss des Druckmaximums, sondern auch die des sog. Druckminimums brauchen, so ist klinisch die Sphygmotonographie zu einer Nothwendigkeit geworden, indem man zwar mit durchaus hinreichender Genauigkeit palpatorisch das Druckmaximum zu bestimmen in der Lage ist, nicht aber das sog. Druckminimum; zur Bestimmung dieses werden wir am sichersten uns stets der graphischen Methoden bedienen, umsomehr, als z. B. bei Infectionskrankheiten etc. oft nur eine mehr mindergrosse, aber trotzdem der Berücksichtigung in hohem Maasse werthe Aenderung des minimalen Druckes eintritt, deren genaue Registrirung wichtig ist.

Einigermaassen Schwierigkeit bietet das Problem des sog. minimalen Blutdruckes. Während man im Allgemeinen ein Parallelgehen des sog. maximalen (unblutig, palpatorisch gemessenen) Blutdruckes mit dem wirklich in der Arterie vorhandenen maximalen Blutdrucke annehmen kann, ist das für den sog. minimalen, unblutig gemessenen Blutdruck durchaus nicht der Fall. Abgesehen davon, dass das, was als sog. minimaler Blutdruck von manchen Autoren palpatorisch gemessen wurde, durchaus nicht als solcher angesprochen werden kann[1]), herrscht auch noch bei der Bestimmung des minimalen Druckes auf graphischem Wege, wobei die Druckschwankungen der comprimirenden Armmanschette registrirt werden, gewisse Differenzen, indem bald das Stadium der grossen Oscillationen als sog. Minimaldruck angesprochen wird, bald der Uebergang der grossen Oscillationen in kleinere.

Wenn man das Stadium der grössten Oscillationen als das Stadium ansieht, in dem die Arterie von aussen und innen gleich belastet und dadurch entspannt nach Marey am freiesten flottiren kann, so würde allerdings theoretisch das Stadium der grössten Excursionen dem Stadium des durchschnittlichen Arteriendruckes entsprechen und der tiefste, also minimale arterielle Druck müsste tiefer liegen als dieses Stadium, in-

1) Otfried Müller, Der arterielle Blutdruck und seine Messung beim Menschen. Ergebnisse d. inn. Med. Bd. II. 1908. Ferner Brugsch und Schittenhelm, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethode. II. Aufl. 1911. S. 174.



dessen muss man dabei zweierlei berücksichtigen: einmal liegt sicher der durchschnittliche Druck in der Arterie dem minimalen sehr nahe, da die Herzdiastole länger als die Systole ist, das sog. diastolische Stadium also länger andauert und zweitens sind auch gewisse optimale Elasticitäts- bezw. Füllungsverhältnisse der Arterie zu berücksichtigen, so dass wir die Arterie im Stadium des durchschnittlichen Druckes nicht mit einer einfachen entlasteten Membran vergleichen können.

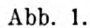
Wir können also nicht etwa a priori dem Stadium der grössten Excursionen die Berechtigung praktisch als sog. minimaler Blutdruck bezeichnet zu werden absprechen, man wird sich vielmehr die Frage vorlegen, wie sich dieses Stadium der grössten Excursionen zum Stadium, wo die grossen Excursionen in die kleinen übergehen, verhält. Zu diesem Zwecke habe ich eine Anzahl von Blutdruckcurven, die mit dem Uskoff'schen Apparat gewonnen sind, durch Frl. Alexandra Margulis in einer Dissertation 1911 analysiren lassen und folgende Werthe erhalten:

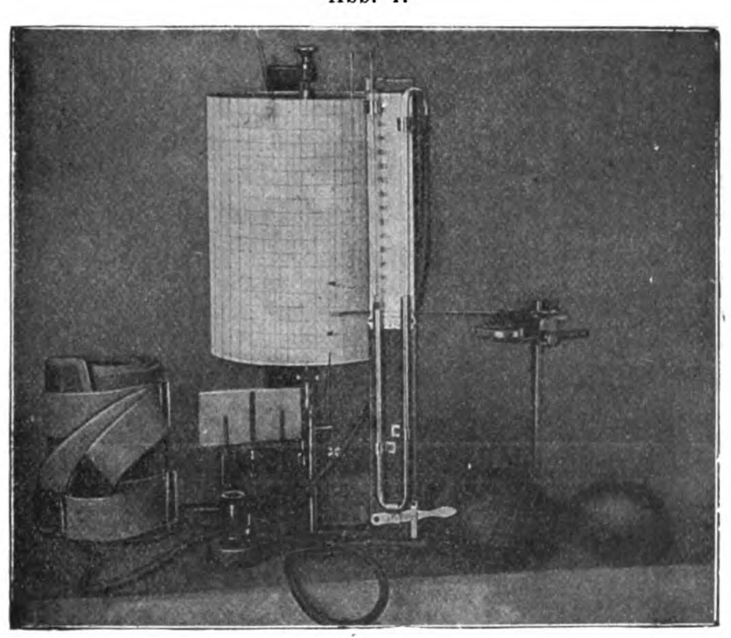
Diagnose	Maxim. Druck mmHg	Begian der gross. Oscillat. a) mmHg	Ende der gross. Oscillat. b) mmHg	Mitte der gross. Oscillat. c) mmHg	Phase d. durchschn. Werthes a—b mmHg
Mitralinsufficienz	220	154	126	142	28
„	182	100	92	96	8
„	178	96	90	94	6
Mitralstenose	148	85	83	84	2
„	146	100	80	90	20
„	140	90	76	82	14
„	124	90	82	86	8
„	162	96	90	94	6
Aorteninsufficienz	236	104	90	98	14
Aorteninsufficienz, Arteriosklerose u. Altersschwäche	180	104	70	80	34
Aorteninsufficienz	268	150	96	120	54
„	174	82	60	72	22
„	188	82	70	76	12
„	170	78	64	72	14
„	238	104	78	88	26
Decomp. Aorteninsufficienz	210	103	90	96	13
Aorteninsufficienz	250	106	102	104	4
Myocarditis bei Kyphoskoliose	200	92	84	88	8
Myocarditis chronica	192	100	94	98	6
Diabetes. Ren granulatus	204	120	106	112	14
Kropfherz	172	116	100	106	16
„	166	106	100	102	6
„	160	98	88	92	10
„	170	107	92	98	15
Herzschwäche bei Kyphoskoliose	170	112	96	106	16
Arteriosklerose	158	88	82	86	6
Stenocard. Anfälle	176	102	94	98	8
Extrasystolen	120	90	82	88	8
Magenfälle	154	100	94	98	6
„	150	100	94	97	6
„	150	112	106	114	6
„	156	88	78	82	10



Es zeigt sich dabei, dass die Phase des durchschnittlichen Blutdruckes im ganzen keine sehr breite ist, bis auf die Fälle von Aorteninsufficienz, die eine breitere Phase aufweisen, und dass im Allgemeinen die Mitte der grossen Oscillation dem Punkte, wo die grossen Oscillationen in die kleineren übergehen, sehr nahe liegt.

Allerdings lassen sich gegen die Uskoffcurven Einwände machen, die auch schon von Stähelin und Faustus (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 70. H. 5—6) erhoben sind. Es communicirt nämlich die Manschettenluft mit einem in einer Glaskugel eingeschlossenen Gummiballon, und der Raum zwischen Gummiballon und Glaskugel mit einem Marey'schen Tambour. Die Druckschwankungen des Gummiballons werden nun so indirect aufden Tambour übertragen. Damit aber bei sinkendem Manschettendruck


Abb. 1.



Tonometer.

der Druck in dem Raume zwischen Ballon und Glaskugel nicht zu niedrig wird, hat Uskoff eine Oeffnung in der Glaskugel angebracht, um in diesem Raume wieder atmosphärischen Druck herzustellen. Durch diese Einrichtung ist, wie Faustus und Stähelin auch zeigen, kein richtiges Verhältniss zwischen den grossen und kleineren Oscillationen geschaffen und man kann an Uskoffcurven nur die Phase der grössten Excursionen zu Messungen verwerthen. Ich habe nun einen Apparat construirt, der diese Oeffnung vermeidet und der ferner noch die Möglichkeit bieten soll, die Schwankungen der Quecksilbersäule direct durch einen Schwimmer zu verzeichnen.

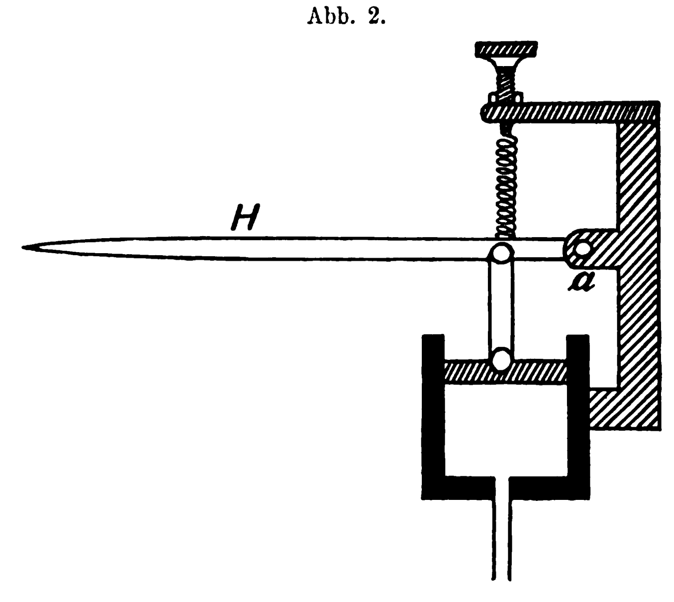
Der Apparat besteht aus einer aufrechtstehenden rotirenden Trommel, die mit weissem Centimeterpapier bespannt wird. Die Trommel ist auf verschiedene Höhe einstellbar. Neben der Trommel befindet sich ein mit Quecksilber gefülltes und mit einer Scala versehenes U-Rohr, dessen

eines Ende durch eine Gummischlauchverbindung mit der Armmanschette und dem Gebläse communicirt und an dessen anderem Schenkel ein Schwimmer angebracht ist.

Dieser Schwimmer ist derart construirt, dass sein freies, nicht in das Quecksilber tauchendes Ende auf der Trommel schreiben kann. Zur Einstellung des Schreibers ist das U-Rohr um seine Achse drehbar angeordnet, ferner kann das U-Rohr durch eine Hebelvorrichtung beliebig hoch und niedrig gestellt werden, um den O-Punkt des Quecksilbers bei der Blutdruckmessung genau auf eine Centimeterlinie des Papiers der Trommel mit dem Schreiber einzustellen. Auf diese Weise wird es dann möglich, den Druck in Millimetern graphisch in der Curve einfach aus der Centimetereintheilung abzulesen, da ja die manometrischen Schwankungen des Quecksilbers auf dem Papier durch den Schwimmer verzeichnet werden. Um nun die pulsatorischen Druckschwankungen auf die Curve zu bringen — so dass es möglich ist, sowohl das Verschwinden des Pulses, ebenso wie die grössten Excursionen des Pulses (maximaler — minimaler Druck) graphisch-manometrisch zu fixiren —, werden durch ein T-Rohr von der Schlauchverbindung der Armmanschette die Druckpulse, zu deren Schreibung die Schwankungen der Quecksilbersäule allein nicht ausreichen, nach einem Pistonrecorder geleitet, welcher ebenfalls auf der Trommel neben der Druckcurve der Quecksilbersäule eine Curve der Pulse der comprimirten Arteria brachialis schreibt.

Der Pistonrecorder besteht im Wesentlichen aus einer cylindrischen Rohrführung, in welcher ein genau passender Kolben aus Ebonit, getragen von einer Spiralfeder, hängt. Ein an diesem Kolben befindliches

Abb. 2.



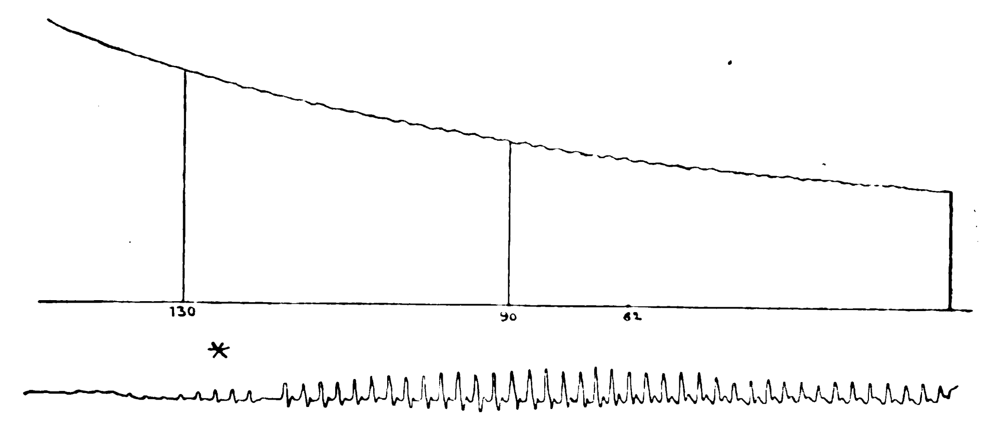
Gelenk greift an einen Hebel H an, der um den festen Punkt a des Lagers schwingt. Die geringsten Luftstösse müssen sich nun durch Hebung oder Senkung des Kolbens äussern, wodurch wiederum der Hebel zum Ausschlag gebracht wird und dadurch mit der Spitze getreu die Oscillationen aufzeichnet.

Eine Blutdruckmessung geschieht dann so: Zunächst wird die Armmanschette um den Oberarm in gewöhnlicher Weise angelegt und nachdem die Schlauchverbindung sowohl mit dem Gebläse und dem freien Schenkel des U-Rohres einerseits und durch ein T-Rohr mit der Druckkapsel andrerseits hergestellt ist, wird nunmehr ein hoher Druck erzeugt, so dass peripher der Puls an der Radialis (wovon man sich leicht überzeugen kann) verschwunden ist. Der Druck wird eine kurze Zeit constant erhalten, was durch einen Hahn, der das Gebläse von der Communication mit der Armmanschette und dem U-Rohr abschliesst, möglich ist. Nunmehr — nachdem die Schreiber ordnungsmässig eingestellt sind — öffnet man ein Ventil am Fussende des U-Rohres und es entweicht langsam die Luft; man erhält dann zwei Curven, eine Druck- und eine Pulscurve.

An Stelle von Centimeterpapier kann auch beliebiges weisses Papier benutzt werden, das dann mit dem Centimetermaass abgemessen werden kann.

Die Schreibung geschieht auf dem weissen Papier mit irgend einer Tinte, doch kann auch die Trommel für berusstes Papier benutzt werden und auch zu sämmtlichen kymographischen Pulsaufnahmen Verwendung finden; ebenso eignet sich das Quecksilbermanometer zur nichtgraphischen Blutdruckbestimmung nach Riva-Rocci.

Eine Blutdruckcurve sieht dann so aus:



Blutdruckcurve, aufgenommen mit dem Blutdruckapparat von Brugsch.

Die Ablesung der Curve ist ausserordentlich einfach. Der maximale Blutdruck ist da zu suchen, wo sich an der Pulscurve der erste deutliche Pulsausschlag findet; man misst nun senkrecht über diesem Puls den Abstand der Quecksilberdruckcurve von der Nulllinie in Millimetern und multiplicirt mit 2 (da das Quecksilbermanometer ein U-Rohr ist). Bei der Ablesung des maximalen Blutdruckes empfiehlt es sich, um mit der palpatorischen Methode identische Werthe zu bekommen, unter den beginnenden Pulsen den sich meist deutlich hervorhebenden ersten grösseren Puls zu nehmen und die kleineren Pulse, die sicher noch nicht durch die comprimirte Arterie gegangen sind, ganz ausser Acht zu lassen. Man würde also — wenn man mit der palpatorischen Methode identische Werthe erhalten will — den Punkt nehmen, der an unserer

Blutdruckcurve mit einem Stern versehen ist. Was nun die Bestimmung des minimalen Blutdruckes anbetrifft, so lässt sich, wie ich nach Analyse vieler Curven mit meinem Apparate sagen kann, der Punkt der grössten Oscillationen ebenso wie beim Uskoff'schen am sichersten bestimmen; da naturgemäss bei unseren Apparaten die grossen Oscillationen allmählicher in die kleineren übergehen, so ist die Bestimmung des Ueberganges der grossen in die kleinen nicht immer von der Schärfe, um stets für die Bestimmung des minimalen Blutdruckes Verwerthung finden zu können. Es empfiehlt sich daher auch die Mitte der grossen Oscillationen, die man mittels des Zirkels haarscharf finden kann, als Minimaldruck einzusetzen und zwar aus folgenden Gründen: erstens deckt sich, wie vergleichende Untersuchungen mit dem Uskoff'schen Apparate ergeben haben, dieser Punkt genau mit dem Minimaldruck nach Uskoff, zweitens verändert sich die Mitte der grossen Oscillationen beim gleichen Falle immer im annähernd gleichen Verhältniss zu dem Punkte, wo der Uebergang der grossen Oscillationen in die kleinen zu suchen ist. Ich habe nun mit den Curven meines Apparates durch zahlenmässige Analyse folgende Erfahrungen gewonnen: wenn man in der Pulscurve mittels Zirkels das Stadium der grossen Oscillationen abmisst und für dieses Stadium des durchschnittlichen Druckes den dazugehörigen Quecksilberdruck berechnet, so wird man einen Parallelismus zwischen folgenden drei Dingen finden erstens zwischen der Distanz zwischen maximalen Blutdruck und Mitte der grossen Oscillationen (sog. minimaler Blutdruck) = Amplitude, zweitens zwischen der Höhe der grössten Oscillationen und drittens der Phase des durchschnittlichen Druckes, wenn wir als solche die Phase bezeichnen, wo die grossen Oscillationen beginnen und wieder aufhören. Mit anderen Worten: diese Phase des durchschnittlichen Druckes, wie die Grösse der Pulse im Stadium des durchschnittlichen Druckes stellt ein relatives Maass dar für die sog. Amplitude.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.







Enteritis anaphylactica.
(Schittenhelm Weichardt.)

L.J. Thomas Lith. Inst.

XIII.

Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie der Landesuniversität Rostock.

Die Reaction der Kranzgefässe auf Arzneimittel.

(Nach Untersuchungen am überlebenden Warmblüterherzen.)

Von

Dr. med. **F. Rabe,**

Assistenten des Instituts.

(Mit 5 Curven im Text.)

In der Pharmakologie der Blutgefässe und ihres Nervensystems können wir nur wenige Thatsachen als gesicherten Besitz bezeichnen. Alle neuen Untersuchungen auf diesem Gebiete zeigen immer wieder, mit welcher Vorsicht man die an einzelnen Organgefässen mit einer einzelnen Untersuchungsmethode gefundenen Versuchsergebnisse auf andere Gefässgebiete oder gar das gesammte System übertragen darf. Ein Mechanismus, der darauf eingestellt ist, die verschiedenen Reize quantitativ und qualitativ so verschiedenartig zu beantworten, wird leicht bei Untersuchungen irreführen, die das physiologische Milieu des Reizablaufs irgendwie beträchtlich entstellen. Dass die Intensität eines die Gefässnerven treffenden Reizes von mindestens derselben Bedeutung ist wie seine Qualität, zeigen von neueren Untersuchungen z. B. die Arbeiten von Natus[1]), Kasztan[2]), Fahrenkamp[3]), die bei verschiedenen Untersuchungsmethoden fanden, dass derselbe chemische Reiz je nach der Höhe seiner Erhebung über die Reizschwelle, an demselben Gefässgebiet bald Erweiterung, bald Verengerung hervorrufen kann.

Unter den einzelnen Gefässgebieten des Körpers bietet dasjenige der Herzkranzgefässe besondere Schwierigkeiten in der Deutung experimenteller Erfahrungen, da bei keinem anderen Organ die Stärke des Blutumlaufes ausser vom Querschnitt der Gefässbahn so abhängig ist vom Functionszustand des versorgten Körpertheils.

Ueber den Einfluss der durch die Kranzgefässe strömenden Blutmenge auf die Herzthätigkeit sind wir unterrichtet durch die Arbeiten von Langendorff[4]), Schirrmacher[5]), Magrath und Kennedy[6]), um-

1) Natus, Virch. Arch. Bd. 199. 1910. S. 1.
2) Kasztan, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63. 1910. S. 405.
3) Fahrenkamp, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 65. 1911. S. 367.
4) O. Langendorff, Pflüger's Arch. Bd. 61. 1895. S. 303.
5) Schirrmacher, Inauguraldissertation. Rostock 1901.
6) Magrath and Kennedy, Journ. of exper. Med. Vol. II. 1897. p. 13.

gekehrt über den Einfluss der Herzthätigkeit auf die Art der Coronarcirculation durch Langendorff[1]). Wir wissen, dass Stärke und in zweiter Linie auch Frequenz des Herzschlages mit Zunahme der den Herzmuskel durchströmenden Blutmenge wachsen, dass umgekehrt am isolirten Herzen während seines Stillstandes nur wenig Blut auch unter hohem Druck die Kranzgefässbahn passirt, während bei der Thätigkeit die Durchflussmenge etwa proportional der Stärke der Herzarbeit ist. Nach Langendorff erweitert die Systole im Beginn die arterielle Blutbahn, später erschwert sie durch Compression der Capillaren den Einfluss, entleert aber gleichzeitig die Venen. Nach Langendorff und Chauveau hat die Druckcurve in den Kranzarterien während der Systole ihren Höhepunkt.

Die Angaben über die Innervation der Kranzgefässe widersprechen einander nicht unbeträchtlich. Während Schäfer[2]) einen vasomotorischen Einfluss auf das Coronarsystem bestreitet, geben Dogiel und Archangelsky[3]) eine Gefässverengerung bei Reizung des unteren sympathischen Halsknotens an. Porter[4]) will bei Vagusreizung Gefässverengerung, einmal Gefässerweiterung gesehen haben. Die sehr sorgfältigen Untersuchungen von Maass[5]) am überlebenden Herzen, das im Zusammenhang mit seinen Nerven belassen war, ergaben mit wenigen Ausnahmen Gefässverengerung bei Vagusreizung, Erweiterung bei Reizung des Sternganglion und der Ansa Vieussenii; Reizung des Halssympathicus und des Accelerans ergaben keine sicheren Resultate.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen über den Einfluss verschiedenartiger Arzneimittel wurden fast durchweg derart angestellt, dass die durch ein überlebendes Säugethierherz am Langendorff'schen Apparat in einer Zeiteinheit durchfliessende Menge Nährlösung vor, während und nach dem Zusatz der zu prüfenden Substanz gemessen wurde. Aus der Zunahme oder Abnahme der durchströmenden Flüssigkeitsmenge schloss man auf eine gefässverengende oder erweiternde Wirkung. Die andere benutzte Methode ist die von O. B. Meyer[6]). Ein circulärer Kranzarterienstreifen wurde auf Veränderung seiner Länge in einer Gift-Ringerlösung geprüft.

Die Resultate beider Methoden sind nur mit grosser Vorsicht auf die Verhältnisse beim lebenden Thiere und Menschen zu übertragen. Die Durchflussmenge der Kranzgefässe steht so in engster Abhängigkeit von der Herzthätigkeit, dass die Ergebnisse der O. B. Meyer'schen Methode nur unter genauester Berücksichtigung der Einwirkung des untersuchten Medicaments auf die Herzthätigkeit verwendet werden können. Auch bei Messung der Durchflussmenge am überlebenden Herzen ist die Herzwirkung von der Gefässwirkung niemals mit einiger Sicherheit zu unterscheiden. Ausserdem bleibt immer der Einwand bestehen, dass das Gift

1) O. Langendorff, Pflüger's Arch. Bd. 78. 1899. S. 423.
2) Schäfer, Arch. internat. de Physiol. Vol. II. 1904. p. 141.
3) Dogiel u. Archangelsky, Pflüger's Arch. Bd. 116. 1907. S. 482.
4) Porter, Boston med. Journ. 1896. No. 1.
5) Maass, Pflüger's Arch. Bd. 74. 1899. S. 281.
6) O. B. Meyer, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 48. 1906. S. 352.



in vivo vielleicht durch centrale Einwirkung gerade den gegentheiligen Erfolg erzielt. Kräftige Systolen, die bekanntlich in ihrem Beginne die Kranzarterien erweitern und die Blutbewegung in ihnen fördern, können eine durch Gefässnervenreiz bedingte Verengerung der Bahn compensiren. Eine Erweiterung der grossen Arterienäste kann in ihrem Effect durch sehr häufige oberflächliche Systolen, die die Bahn der kleinsten Arterien und Capillaren comprimiren und der Blutbewegung wenig förderlich sind, unkenntlich bleiben.

Da der springende Punkt, die Versorgung des arbeitenden Herzmuskels mit Blut, in gleicher Weise abhängig ist vom Tonus der Kranzgefässnerven wie vom Contractionszustand der Muskelfasern, ist die Beobachtung der Durchflussmenge des am Langendorff'schen Apparate unter Gifteinwirkung arbeitenden Herzen wohl die Methode, die die Blutversorgung des unter Arzneiwirkung arbeitenden Herzens am sichersten zu beurtheilen gestattet.

A priori ist natürlich das Ideal eines Herzmittels ein solches, das bei günstigster Einwirkung auf die Herzthätigkeit durch Erweiterung der Kranzgefässe die Ernährung des erkrankten Herzens besonders günstig gestaltet. Da wir ein solches bisher nicht besitzen, die Gefässerweiterung auch kaum die günstige Beeinflussung der Blutversorgung durch stärkere systolische Füllung der Arterien und Entleerung der Venen wesentlich steigern würde, sind wir zufrieden, wenn nicht die Steigerung der Blutversorgung infolge verstärkter Arbeit durch starke Gefässverengerung beeinträchtigt wird.

Nach der O. B. Meyer'schen Methode fand Langendorff[1]) durch Adrenalin eine Verlängerung des Kranzgefässstreifens, während sich die Streifen aus der Art. renalis und pulmonalis verkürzten. Nach der gleichen Methode fanden Eppinger und Hess[2]) Erweiterung der Kranzgefässe durch Adrenalin, Coffein, Theobromin, Atropin, Natrium nitrosum, Ergotin; Verengerung durch Digitoxin, Strophanthin, Chlorbaryum, Physostigmin, Pilocarpin, Cholin. Sie constatirten, dass Kranz- und periphere Gefässe verschiedensinnig reagirten auf Adrenalin, Cholin, Physostigmin, Pilocarpin.

Langendorff (l. c.) kam bei der Prüfung der Adrenalinwirkung auf die Kranzgefässe am überlebenden Herzen zu keinem Resultat, auch nicht nach künstlicher Ausschaltung der Systolen und ging deshalb zur O. B. Meyer'schen Methode über. Wiggers[3]) beobachtete Verminderung der Stromgeschwindigkeit am stillstehenden Herzen auf Adrenalin.

Hedbom[4]) beobachtete am überlebenden Herzen Zunahme der Durchflussmenge auf grosse Gaben Atropin, auf Coffein und Chinin, wenn auch nicht in allen Fällen. Nach seinen Protokollen geht die Beschleunigung sehr schnell wieder zurück, sogar noch während der Coffeinwirkung unter den Ausgangswerth.

1) O. Langendorff, Centralbl. f. Physiol. 1907. S. 551.

2) H. Eppinger u. L. Hess, Diese Zeitschr. 1909. Bd. 5. S. 622.

3) American Journ. of Phys. 1909. XXIV. p. 391.

4) K. Hedbom, Skand. Archiv f. Physiol. 1898. Bd. 8. S. 147 u. 1899. Bd. 9. S. 1.



O. Loeb[1]) machte Beobachtungen bei derselben Versuchsanordnung. Er fand Coffein theils ohne Einfluss, theils die Durchflussmenge wenig aber deutlich erhöhend; ebenso wirkte Theobromin. Digitoxin verengte deutlich. Strophanthin beeinflusste die Durchflussmenge nicht wesentlich, doch war eine geringe Verengerung der Kranzgefässe nicht auszuschliessen.

Bei der gleichen Methode fand Kakowski[2]) Abnahme der Durchflussmenge nach Digitoxin, Strophanthin, Helleborein, Yohimbin, Zunahme nach Coffein, Spermin, Pyramidon und Adonidin.

Da also nach den vorliegenden Untersuchungen die Frage nach der Einwirkung von Arzneimitteln auf die Weite der Kranzgefässe durchaus noch nicht geklärt erscheint, ein von dem der übrigen Gefässe, besonders der Extremitäten abweichendes Verhalten bei manchen Versuchsergebnissen auffällt, unternahm ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Kobert eine Nachprüfung am überlebenden Herzen, meist unter Vergleichung mit Durchströmungsversuchen an isolirten Extremitäten.

Zur Untersuchung wurden benutzt Herzen von Kaninchen, Katzen und Hunden. Die Ergebnisse waren, um es schon im Voraus zu bemerken, bei allen drei Thierarten gleich. Die Herzen arbeiteten an dem gebräuchlichen Langendorff'schen Apparat. Fehlerquellen, die die Ergebnisse hätten beeinträchtigen können, wurden nach Möglichkeit ausgeschaltet. Der Druck wurde von einer Sauerstoffbombe geliefert und durch ein zwischen Reducirventil und Apparat eingeschaltetes Quecksilberventil constant gehalten. Die Druckhöhen lagen zwischen 30 und 80 mm Hg. Ein direct über der Herzcanüle eingeschaltetes Thermometer liess kleinste Schwankungen in der Temperatur der Durchströmungsflüssigkeit erkennen und beseitigen. Die Lufttemperatur der bis auf die Vorderseite allseitig von warmem Wasser umspülten Herzkammer wies keine Schwankungen auf. Das T-Rohr, an dem die normale und vergiftete Nährlösung zusammentreffen, war möglichst dicht vor die Herzcanüle verlegt um den Eintritt der Giftlösung ins Herz möglichst exact bestimmen zu können. Durchströmt wurde mit der üblichen Ringerlösung, die 1 pM. Traubenzucker enthielt, und mit 10—20 pCt. Blut-Ringermischung, um eine etwaige Differenz bei Anwesenheit von Blut nicht zu übersehen. Die aus dem rechten Herzen abfliessende Flüssigkeit wurde in Messcylindern aufgefangen und je nach ihrer Menge nach halben oder ganzen Minuten abgelesen. Mit der Gifteinleitung wurde bei längere Zeit constanten Durchflussmengen begonnen; als einwandfrei wurden Versuche angesehen, in denen eine gleichsinnige Veränderung der Durchflussmenge mehrmals nach einander eintrat, und jedesmal nach Unterbrechung der Giftdurchleitung wieder zurückging. Ein vollständiges Zurückgehen der Durchflussmenge auf den Ausgangswerth wurde allerdings nur zu Beginn der Versuche beobachtet, da bei längerer Dauer, wie es auch alle Voruntersucher (Loeb, Hedbom [l. c.]) angeben, die in der Zeiteinheit durchfliessende Menge staffelförmig durch Oedembildung

1) O. Loeb, Archiv f. exp. Pathol. und Pharm. 1904. Bd. 51. S. 64.

2) Kakowski, Archiv. internat. de pharm. et de thér. 1905. Vol. XV. p. 21.



und vielleicht auch Nachlassen der Gefässarbeit abfiel. Frische Herzen mit ungeordneter Thätigkeit oder im Flimmerzustand reagirten in der Durchflussmenge wie arbeitende Herzen. Die starke Durchblutung flimmernder Herzen giebt schon Langendorff an. Bei künstlich abgetödteten oder abgestorbenen Herzen fiel die Durchflussmenge rapide ab und war durch Giftzuleitung nicht mehr sicher zu beeinflussen.

Die Ergebnisse der Herzversuche wurden controlirt an Präparaten der hinteren Extremitäten von Kaninchen, die, dicht unterhalb der Nieren abgeschnitten, von der Bauchaorta aus durchströmt wurden; die aus der Vena cava ausströmende Menge wurde gemessen, Nebenverluste liessen sich durch Massenligaturen fast ganz vermeiden. Solche Präparate waren, auf Eis aufbewahrt, noch nach vielen Stunden gut erregbar.

1. g-Strophanthin. crist.

Unter den zahlreichen auf ihre Kranzgefässwirkung untersuchten Substanzen fand eine besonders eingehende Prüfung das krystallisirte g-Strophanthin, das unter den Ersatzmitteln der Digitalis seiner Krystallform wegen und als chemisch reine und exact dosirbare Substanz mit Recht eine bedeutende Stellung einnimmt.

Eppinger und Hess (l. c.) geben an, mit Strophanthin-Böhringer nach der O. B. Meyer'schen Methode eine Verengerung der Kranzgefässe beobachtet zu haben. Loeb (l. c.) sah keine deutliche Beeinflussung der Kranzgefässe durch Strophanthin, glaubt aber eine geringe Verengerung nicht ausschliessen zu können. Bei Nachprüfung der Frage musste der Dosirung des Mittels besondere Aufmerksamkeit zugewandt werden, da Kasztan (l. c.) angiebt, an den Nieren- und Darmgefässen je nach der Strophanthinconcentration bald Verengerung, bald Erweiterung gefunden zu haben. Zur Verwendung kam das g-Strophanthin. crist. der Chemischen Fabrik Güstrow (Dr. Hillringhaus und Dr. Heilmann), die uns das Präparat in den nöthigen Mengen bereitwilligst zur Verfügung stellten, und zwar eine Lösung in Ampullen zu 0,001 Strophanthin. Die Versuche, in denen mit einer Blut-Ringermischung durchströmt wurde, ergaben übereinstimmende Resultate mit denjenigen, die das Strophanthin nur in Ringer-Lösung prüften; die Anwesenheit der Elemente des Blutes ist also zur Ausbildung der typischen Strophanthinwirkung nicht nothwendig. Angewendet wurden Concentrationen von 1 : 500 000 bis 1:20 Millionen. Bei allen Versuchen liessen sich mit fallender Concentration nur quantitative Verschiedenheiten der Strophanthinwirkung, nie bei sehr grossen Verdünnungen eine qualitative Umkehr der Wirkung im Sinne der Kasztan'schen Ergebnisse beobachten. Die Einwirkung auf die Herzthätigkeit, auf Frequenz, Stärke und Rhythmus der Systolen, entsprach durchaus dem bekannten Bilde[1]). Je näher die Concentration der abtödtenden Strophanthindose kam, desto mehr trat bei der Pulsfrequenz die Tendenz zum Ansteigen hervor, vor dem Herzstillstand bestand stets Delirium cordis. Strophanthin in der

1) R. Gottlieb und R. Magnus, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1904. Bd. 51. S. 30.



Verdünnung 1 : 1/2 Million tödtete stets das Herz rasch ab, 1 : 1 Million erwies sich meist als toxisch. Die Arbeit, auch stark ermüdeter Herzen, wurde sehr günstig beeinflusst durch Verdünnungen von 1 : 4 bis 1 : 20 Millionen und zwar war die Strophanthinwirkung noch in der enormen Verdünnung 1 : 20 Millionen ganz einwandfrei nachzuweisen.

Der Einfluss des Strophanthins auf die die Kranzgefässe durchströmende Flüssigkeitsmenge ging sichtlich parallel der Einwirkung auf die gesammte Herzthätigkeit. Bei Beginn der Strophanthinwirkung, und zwar, wie bereits erwähnt, in Ringerlösung wie in Blut-Ringermischung, fiel jedes Mal die Curve der Durchströmungsmenge ab. Besonders stark war die Verengerung der Strombahn bei frischen Herzen während der ersten Strophanthineinwirkung; der sehr steile Abfall der Durchflusscurve konnte nur auf eine starke Zusammenziehung der noch seit der Entfernung des Herzens aus dem Körper gelähmten Gefässe zurückgeführt werden, da gleichzeitig die Herzarbeit gekräftigt wurde. Aber auch bei Strophanthineinwirkung im späteren Verlauf eines Versuches nahm die Durchflussmenge merklich ab und zwar bei jedem neuen Wechsel von Ringerlösung zu Strophanthinlösung. Wurde nach der Strophanthinperiode wieder mit Normallösung durchspült, so war das Verhalten der Durchflussmenge verschieden je nach der Dauer des Versuches. Bei noch frischen Herzen stieg regelmässig die Durchflussmenge wieder an, meist schon in der ersten Minute nach dem Umschalten, manchmal erst nach 2—3 Minuten. Bei Herzen, die schon längere Zeit durchströmt waren, bei denen also die Anspruchsfähigkeit der Gefässe schon gelitten hatte, blieb die Durchflussmenge meist auf der unter Strophanthin erreichten Höhe stehen, um bei erneuter Strophanthineinwirkung weiter abzufallen. Die beim unbeeinflussten Herzen treppenförmig abfallende Durchflusscurve verlief also bei mehrfacher Strophanthinwirkung bei noch gut ansprechenden Gefässen remittirend, bei stärker geschädigten Gefässen steiler treppenförmig abfallend als die Normalcurve. Bei allen Versuchen mit einwandfreien Ergebnissen — 12 an der Zahl — entsprach die Intensität der Kranzgefässwirkung fast genau der sonstigen Herzwirkung. Bei starker Vergiftung sank die Durchflussmenge verhältnissmässig am stärksten ab. Auch bei starker toxischer Pulsbeschleunigung bestand Verengerung der Strombahn trotz der vermehrten systolischen Förderung der Durchflussmenge. In den Dosen, die das Herz sichtlich günstig beeinflussten, war die Gefässverengerung nicht hochgradig und es bestand nie der Eindruck eines Missverhältnisses zwischen Herzarbeit und Blutversorgung des Muskels.

Zur Illustrirung der Kranzgefässwirkung mögen die folgenden Curven dienen.

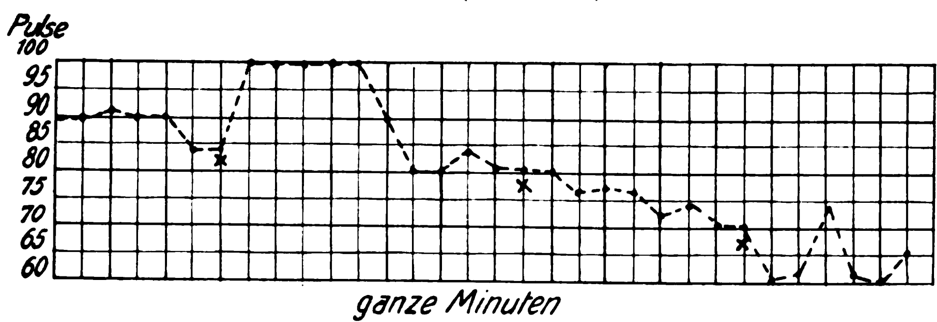
Einige Versuche mit dem amorphen Strophanthin-Böhringer ergaben übereinstimmende Resultate.

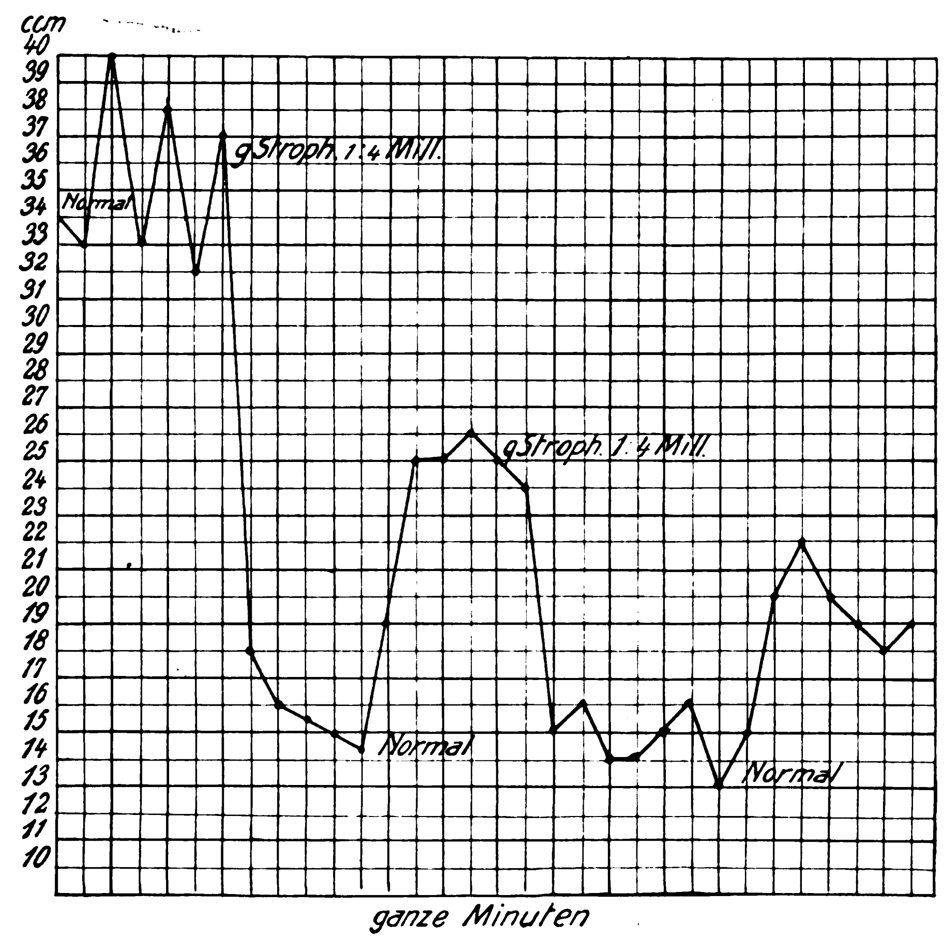
Auf die peripheren Gefässe des Kaninchenhintertheiles war eine deutliche Einwirkung des Strophanthins nicht zu beobachten. Dosen von 1 : 10000 bis 1 : 50000 waren theils ohne Einfluss, theils trat eine geringgradige Verengerung ein; einmal wurde auf 1 : 50000 eine geringe Erweiterung beobachtet. Eine unbedeutende Einwirkung auf die peripheren



Gefässe würde therapeutisch zu begrüssen sein, da diese so ohne Widerstand das durch die Verengerung der Darmgefässe (Kasztan) verdrängte Blut aufnehmen können.

Curve 1. (Versuch IX.)





Kaninchenherz.

2. l-Suprarenin. synth. Höchst.

Dass das Adrenalin die isolirten Kranzarterien erweitert, ist seit der Entdeckung dieser Thatsache durch Langendorff mehrfach bestätigt worden, z. B. von Eppinger und Hess. Das Verhalten der Strombahn des isolirten Herzens unter Adrenalineinwirkung ist aber



Curve 2. (Versuch VIIa.)

Kaninchenherz.



unseres Wissens bisher in der Literatur nicht beschrieben worden; nur Langendorff giebt an, dass er die an isolirten Arterienringen gefundene

Curve 3. (Versuch XXIX.)

Hundeherz. 20 pC. Blut-Ringer.

Adrenalinerweiterung durch Messung der Durchflussmenge des arbeitenden und des künstlich zum Stillstand gebrachten Herzens nicht habe be-



stätigen können, die Resultate waren nie eindeutig. Es wurde deshalb eine Nachprüfung vorgenommen, als Material wurde uns das l-Supra-

Curve 4. (Versuch XIII.)

Kaninchenherz. Ringer.

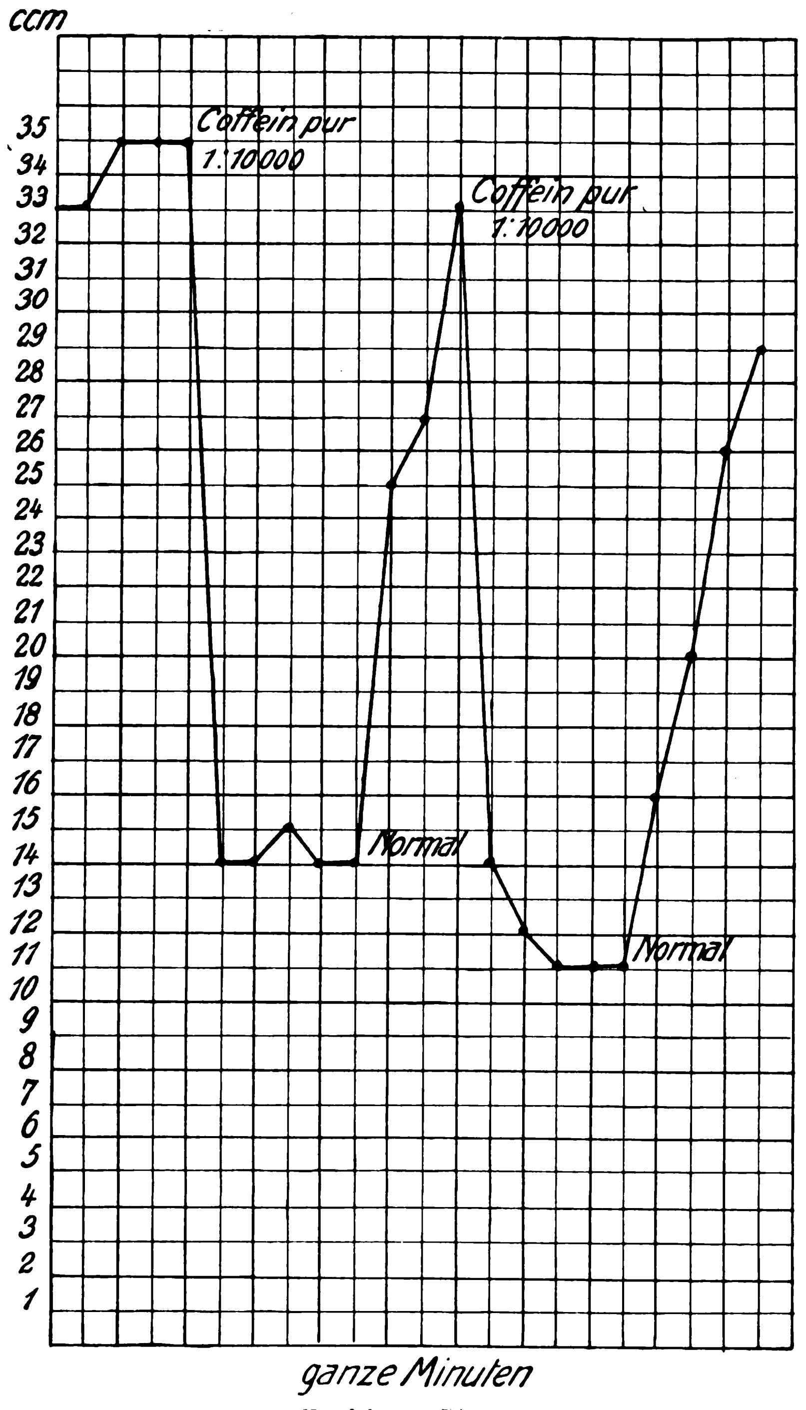
Dasselbe Herz. 10 pC. Blut-Ringer.

reninum synth. von der Fabrik Höchst (Meister, Lucius u. Brüning) bereitwillig zur Verfügung gestellt.



Wie es ja schon oft beschrieben ist, entfaltete auch in unseren Versuchen das Suprarenin eine ans Wunderbare grenzende Wieder-

Curve 5. (Versuch XXVIII.)



Hundeherz. Ringer.

belebungskraft auf ermüdete, schon lange arbeitende Herzen, stets trat auch die typische Pulsbeschleunigung unter sehr kräftigen Systolen ein.



Zur Anwendung kamen Concentrationen von 1 : 2 bis 1 : 10 Millionen, ohne dass die Intensität der Wirkung auf die Herzthätigkeit innerhalb dieser Concentrationsgrenzen von der Suprareninmenge abhängig erschien. Auffällig war, dass die Adrenalinwirkung mächtiger in Erscheinung trat, wenn eine Blut-Ringermischung an Stelle der reinen Ringerlösung verwendet wurde. Inwieweit die Bestandtheile des Blutes die Adrenalinwirkung fördern oder erst activiren, dürfte nur schwer zu entscheiden sein.

Die die Kranzgefässbahn passirende Flüssigkeitsmenge unter Suprarenin verhielt sich in den einzelnen Versuchen — 8 an der Zahl — recht verschieden, und auch hier bestanden Unterschiede, wenn mit Ringer und wenn mit Blut-Ringer durchströmt wurde. Bei den Versuchen mit reiner Ringerlösung fiel jedes Mal einwandfrei die Durchflussmenge ab, wenn Adrenalin eingeleitet wurde, um bei Ausschaltung des Giftes wieder anzusteigen. Diese Abnahme war in einem Versuch sogar deutlich am künstlich durch Durchleiten von physiologischer Kochsalzlösung stillgestellten Herzen. In den Versuchen, in denen mit 5—10 proc. Blut-Ringermischung durchströmt wurde, trat in einigen Fällen deutlicher Abfall, in einigen deutliches Ansteigen der Durchflussmenge auf bei beides Mal gleicher Ausbildung der Adrenalinwirkung auf Frequenz und Stärke des Pulses. In zwei Versuchen trat sogar am selben Herzen auf Suprarenin in Ringerlösung Abnahme, dann auf Suprarenin in Blut-Ringermischung Zunahme der Durchflussmenge ein (vgl. Curve 4). Die Gefässe der hinteren Extremitäten wurden stets hochgradig verengert.

Da die Erweiterung der isolirten Kranzarterienringe durch Adrenalin über jedem Zweifel steht, ausserdem die Förderung der Herzarbeit durch das Agens allein schon eine Vermehrung der Durchflussmenge erwarten liesse, ist die in unseren Versuchen wiederholt und einwandfrei aufgetretene Verengerung der Strombahn, die jedesmal nach Aussetzen des Mittels wieder zurückging, schwer zu verstehen.

Man müsste annehmen, dass das Adrenalin hinter die erweiterten grossen Aeste der Kranzarterien unter Umständen noch einen Widerstand einschalten kann. Es käme in Betracht, einmal eine directe Wirkung im Sinne einer Verengerung auf die Capillaren, deren contractile Wandelemente seit den Untersuchungen von Steinach und Kahn[1]) wohl nicht mehr angezweifelt werden. Dann liesse sich denken, dass die typische Aenderung der Herzthätigkeit in irgend einer Weise der Förderung der Nährflüssigkeit ungünstig werden könnte. Besonders auffallend ist, dass eine Zunahme der Durchflussmenge nur bei Anwendung der Blut-Ringermischung, niemals bei reiner Ringerlösung eingetreten ist; vielleicht kommt also bestimmten Bestandtheilen des Blutes noch ein Einfluss auf diesen complicirten Mechanismus zu.

3. Coffein.

Hedbom und Loeb haben am überlebenden Herzen unter Coffeineinwirkung eine zwar nicht in allen Fällen eintretende, aber oft deutlich ausgesprochene Zunahme der die Kranzgefässe durchströmenden Flüssigkeits-

1) Steinach u. Kahn, Pflüger's Arch. Bd. 97. 1903. S. 105.

menge beobachtet. Eppinger und Hess sahen eine Verlängerung des Kranzarterienstreifens nach der O. B. Meyer'schen Methode.

Wir verwandten sowohl Coffein. pur. als auch Coffein. natr. salic. in Concentrationen von 1 : 40 000 bis 1 : 5000 in Ringer und in Blut-Ringermischung und sahen keine Unterschiede in der Wirkung der freien Base und des Doppelsalzes. In 5 brauchbaren Versuchen trat eine einwandfreie Vermehrung der Durchflussmenge nicht ein, meist waren die Schwankungen so unbeträchtlich, dass sie innerhalb der Fehlergrenze blieben, in einem Versuche fiel bei mehrfacher Coffeineinwirkung (1 : 10 000) an einem flimmernden Herzen die Durchflussmenge einwändfrei ab (auf 60 pCt. des Ausgangswerthes), um jedesmal bei Einleitung von Ringerlösung wieder anzusteigen; vgl. Curve 5. Der Zusatz von Coffein zur Strophanthinlösung liess in einem Versuche den Abfall der Durchflussmenge unter Strophanthin viel weniger ausgeprägt erscheinen, als ohne diesen Zusatz. Für die Combination Digitalis-Coffein ist dies bereits von L. Braun[1]) beschrieben worden. Am Kaninchenhintertheil bewirkte Coffein. natr. sal. 1 : 5000 eine Zunahme der Durchflussmenge.

Adonidin Merck.

Zur Verwendung kam das Merck'sche Präparat in Concentrationen 1 : 100 000 bis 1 : 1 Mill.; besonders günstig beeinflusste das Adonidin die Herzarbeit in der Verdünnung 1 : 250 000; bei frischen und bei ermüdeten Herzen wurde die Systole wesentlich kräftiger, der Rhythmus regelmässig, die Pulsfrequenz wurde nicht merklich beeinflusst. Die aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeitsmenge nahm bei ausgeprägter Adonidinwirkung stets ab, wenn auch nur um einen geringen Theil. Dem Merck'schen Adonidin ähnlich, aber schwächer wirkte das von Herrn Fuckelmann[2]) aus ihm dargestellte und in seiner Dissertation näher beschriebene neutrale Adonidin; die bei dieser Darstellungsart gleichfalls gewonnene Adonidinsäure schädigte etwas die Herzarbeit, die Durchflussmenge nahm deutlich ab. Die peripheren Gefässe wurden durch Adonidin Merck 1 : 100 000 nicht merklich beeinflusst, 1 : 10 000 wirkte aber deutlich verengend.

Yohimbin.

Da die bekannte Wirkung des Yohimbins, einige Gefässgebiete des Körpers zu erweitern, jetzt therapeutisch bei Gefässkrämpfen und Arteriosklerose verwendet wird, hatte es ein Interesse, die Durchblutung des überlebenden Herzens unter Yohimbineinfluss einmal nachzuprüfen. Zur Anwendung kam das Yohimbin Spiegel der chemischen Fabrik Güstrow, die uns das Präparat bereitwillig zur Verfügung stellte. In Verdünnungen 1 : 3 Mill. bis 1 : 300 000 beeinflusste das Mittel die Herzarbeit weder im günstigen noch im ungünstigen Sinne, auch bei mehrmals wiederholter und bei länger dauernder Einwirkung. Die die Kranzgefässbahn durch-

1) L. Braun, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 1. 1906. S. 360.

2) J. M. Fuckelmann, Inaug. Diss. Rostock 1911.

strömende Flüssigkeitsmenge wurde nicht wesentlich beeinflusst, bei der ersten Einwirkung an frischen Präparaten liess sich mehrfach eine deutliche Abnahme feststellen, die dann aber bei wiederholter Einwirkung nicht wieder so deutlich auftrat. An den Gefässen des isolirten Katzen- und Kaninchenhinterteils erweiterte Yohimbin stets hochgradig die Strombahn. Es gelang mehrfach die durch Suprarenin 1 : 500 000 auf 10 pCt. des Ausgangswertes abgesunkene Durchflussmenge durch Yohimbin 1 : 10 000 in 3—5 Minuten wieder auf Höhen, die noch über dem Ausgangswert lagen, zu bringen. Da die Herzarbeit durch Yohimbin nicht beeinträchtigt wurde, machen unsere Versuche eine erhebliche, therapeutisch verwendbare Erweiterung der Kranzarterien recht unwahrscheinlich, ganz abgesehen von der Frage, wie weit überhaupt kranke, arteriosklerotisch veränderte Arterien auf gefässerweiternde Mittel reagiren.

Imidazolaethylamin und Paraoxyphenylaethylamin.

Diese beiden neuen Präparate, die zwei synthetisch dargestellte wirksame Substanzen des Mutterkorns darstellen, waren uns von der Fabrik (Hoffmann-La Roche, Grenzach) zur Verfügung gestellt worden. Bei den nahen Beziehungen des Paraoxyphenylaethylamins zum Adrenalin bot eine Prüfung ihrer Gefässwirkung manches Interesse. Beide Präparate verstärkten die Herzarbeit sehr erheblich unter Ansteigen der Pulszahl. Das Paraoxyphenylaethylamin beeinflusste die das Herz durchströmende Flüssigkeitsmenge nicht wesentlich, das Imidazolaethylamin liess in einem Versuche an einem Katzenherzen die Durchflussmenge um 50 pCt. ansteigen, in zwei anderen Versuchen an Katzenherzen dagegen einwandfrei absinken. Eindeutige Resultate wurden also nicht erhalten. Die Versuche am isolirten Hintertheil ergaben eine Ueberraschung. An 3 Präparaten wurde die Strombahn durch Imidazolaethylamin, das ja in der Hauptsache der Träger der Uteruswirkung sein soll, in der Verdünnung 1 : 100 000 bei jeder Einwirkung auf 20 pCt. eingeengt, während Paraoxyphenylaethylamin, dem die Gefässwirkung zugeschrieben wird, selbst in 1 proc. Lösung vollkommen wirkungslos blieb. Dies auffallende Ergebnis bedarf noch der Nachprüfung.

Hypophysenauszug.

Zur Verfügung stand uns das Präparat Vaporole von Borrough Wellcome Co., London. 1 ccm der Lösung auf 100 Ringer verstärkte die Herzthätigkeit unter Ansteigen der Pulszahl. Die Durchflussmenge nahm in einem Versuche deutlich zu, fiel in einem andern unwesentlich ab. Auf die Gefässe des isolirten Hintertheils war ein Einfluss nicht festzustellen.

Ausser den besprochenen Stoffen wurde noch eine grössere Reihe von Substanzen geprüft, die eine Gefässwirkung erwarten liessen. Da das Ergebniss dieser Versuche keine besondere Besprechung erfordert, sei für sie auf die nebenstehende Uebersichtstabelle aller untersuchten Substanzen verwiesen.



	Con-centration	Wirkung auf die Kranzgefässe	Con-centration	Wirkung auf die peripheren Gefässe
1. g-Strophanthin crist.	1 : 20 000 000 bis 1:500000	Verengerung	1 : 100 000 bis 1 : 1000	Wirkungslos, manchmal geringe Verengerung
2. Strophanthin amorph. Böhringer	1 : 1 000 000	Verengerung	1 : 100 000 bis 1 : 1000	do.
3. Digitalein	1 : 5 000 000	Verengerung	1 : 10 000	Verengerung
4. l-Suprarenin synth. .	1 : 20 000 000 bis 1:1000000	In Blut Ringer meist Erweiterung, in Ringer Verengerung	1:1000000	Verengerung
5. Coffein (purum und natr. salic.)	1 : 50 000 bis 1 : 20 000	Wirkungslos, eher geringe Verengerung	1 : 5000	Erweiterung
6. Adonidin Merck . .	1 : 1 000 000 bis 1 : 100 000	Verengerung	1 : 10 000	Verengerung
7. Helleborein	1 : 100 000 bis 1 : 20 000	Verengerung		
8. Yohimbin Spiegel .	1 : 3 000 000 bis 1 : 300 000	Geringe Verengerung	1 : 10 000	Erweiterung
9. Spermin Pöhl . . .	1 : 5000	Wirkungslos		
10. Imidazolaethylamin .	1 : 100 000	Theils Erweiterung, theils Verengerung	1 : 100 000	Verengerung
11. Paraoxyphenylaethyl-amin	1 : 100 000	Verengerung	1 : 100 000 bis 1 : 100	Wirkungslos
12. Hypophysenauszug (Vaporole)	1 ccm : 100	Theils Erweiterung, theils Verengerung	1 ccm : 100	Wirkungslos
13. Lecithin	1 : 20 000	Wirkungslos		
14. Urethan	1 : 300 000 bis 1 : 100 000	Geringe Verengerung	1 : 50 000	Erweiterung
15. Urea puriss. . . .	1 : 1000	Verengerung	1 : 1000	Wirkungslos
16. Chloralhydrat . . .	1 : 100 000 bis 1 : 250 000	Verengerung	1 : 10 000	Wirkungslos
17. Atropin. sulfur. . .	1 : 2 000 000 bis 1 : 500 000	Verengerung	1 : 2000	Erweiterung
18. Physostigmin. salic. .	1 : 2 000 000	Verengerung	1 : 10 000	Erweiterung
19. Natrium nitrosum .	1 : 250 000	Geringe Verengerung		
20. Natrium salicylicum .			1 : 2000	Erweiterung
21. Pyramidon	1 : 1 000 000	Verengerung		
22. Chinin. hydrochl. .	1 : 1 000 000	Wirkungslos	1 : 100 000	Erweiterung
23. Cocain. hydrochl. .			1 : 10 000	Wirkungslos
24. Fluornatrium . . .	1 : 10 000	Wirkungslos	1 : 10 000	Wirkungslos
25. Veronalnatrium .	1 : 10 000	Verengerung		

Gestatten die mitgetheilten Versuche aus den gefundenen Thatsachen irgend welche Schlüsse zu ziehen? Jedenfalls den einen, dass die Frage der Beeinflussung der Kranzgefässe durch Arzneimittel nicht leicht zu beurtheilen ist. Die Resultate der O. B. Meyer'schen Methode bestehen durchaus zu Recht, aber die Thatsache, dass ein Mittel den Kranzarterienstreifen verlängert, gestattet noch nicht den Schluss, dass dieses Mittel die Durchblutung des arbeitenden Herzens verbessert. Andererseits lässt die Messung der das überlebende Herz durchströmenden Flüssigkeit nicht ohne Weiteres auf Volumschwankungen der grösseren Kranzarterienäste schliessen. Und bei beiden Methoden fehlt zur Uebertragung auf das lebende Thier der Einfluss des Centralnervensystems und die wesentlich andere Arbeitsweise des in situ arbeitenden, von den Vorhöfen aus gefüllten Herzens. Besonders die Versuche mit Adrenalin, in denen trotz

der doch sicher bestehenden Erweiterung der grösseren Kranzarterienäste und trotz der sichtbaren Verbesserung der Herzarbeit doch in der Zeiteinheit weniger Ringerlösung aus dem Herzen auslief, fordern zu grosser Zurückhaltung in Schlussfolgerungen auf.

Die Versuche mit Strophanthin, in denen auch bei den stärksten Verdünnungen bei Kräftigung der Herzarbeit stets ein Abfall der Durchflussmenge eintrat, der bei Aussetzen des Mittels wieder zurückging, lassen wohl mit ziemlicher Sicherheit auf eine peripher angreifende Verengerung der Kranzgefässbahn schliessen.

Im Allgemeinen scheint die Art der Herzarbeit ein so mächtiger Regulator für das Maass der Blutversorgung des Herzmuskels zu sein, dass dagegen Beeinflussungen durch die vasomotorischen Caliberschwankungen der Kranzgefässbahn unter chemischen Reizen an Bedeutung stark zurücktreten.



XIV.

Aus der chirurg. Klinik und Poliklinik der Kgl. Universität zu Marburg.

Versuche über die Uebertragbarkeit des Verbrennungsgiftes.

Von

Eduard Vogt.

(Mit 7 Curven im Text.)

Beim Durchgehen der Literatur findet man drei wesentlich von einander abweichende Hypothesen, von denen jede in ihrer Art die Ursache des Verbrennungstodes zu erklären sucht. Die erste sucht die Todesursache durch eine Shockwirkung auf das Nervensystem zurückzuführen, die zweite macht die Veränderungen des Blutes bei Verbrennungen für den Tod verantwortlich und endlich die dritte spricht sich für eine Vergiftung des Organismus durch toxische Substanzen, die infolge der Verbrennung entstehen, aus. — Zunächst einige Auszüge aus der Literatur unter Berücksichtigung der drei Theorien.

Hauptvertreter der sogenannten Reflextheorie war Sonnenburg. Er sucht durch seine Theorie zwei Hypothesen, „die mechanische und die chemische" zu widerlegen. Die mechanische Hypothese vertrat hauptsächlich Dr. Friedr. Falck. Seine Ansicht war: eine bei Verbrennung stattfindende Erweiterung der Gefässe, eine Herabsetzung der Stromgeschwindigkeit, dadurch ein gesteigerter Wärmeverlust durch die Haut, der seinerseits zu einer allgemeinen Abkühlung führt (Lähmung des Herzens). Die zweite Hypothese (chemische) theilt Sonnenburg in zwei Unterabtheilungen. 1. Zurückhaltung schädlicher Stoffe im Blute durch Störung der Hautperspiration und 2. Anhäufung bestimmter Substanzen im Blute, die die charakteristischen Symptome hervorruft.

Diesen Hypothesen stellt Sonnenburg nun seine reflectorische entgegen: „Der Tod nach ausgedehnten Verbrennungen ist durch reflectorische Herabsetzung des Gefässtonus bedingt". Durch verschiedene Experimente an Kaltblütern und Säugethieren zeigte es sich, dass der Gefässtonus sich stets änderte bei nichtdurchschnittenem Rückenmark, dagegen nie bei Durchtrennung desselben. Seine Ansicht resümirt er in folgenden 2 Hauptsätzen:

1. Es kann bei ausgedehnten, wenn auch oberflächlichen Verbrennungen eine Ueberhitzung des Blutes stattfinden, die dann durch Herzlähmung sehr schnell den Tod herbeiführt.
2. Der Tod tritt aber auch ohne Ueberhitzung des Blutes ein. In denjenigen Fällen, in denen der Tod nicht in der allerersten Zeit nach



geschehener Verbrennung eintritt, sind die charakteristischen Collapserscheinungen, die ein Verbrannter darbietet, als Wirkung eines übermässigen Reizes auf das Nervensystem anzusehen, der reflectorisch eine Herabsetzung des Tonus der Gefässe zur Folge hat.

Derselben Meinung ist auch Tschmarke. Seiner Ansicht nach liegen die Ursachen des Todes nach Verbrennungen in einer Störung der Function. Er stellt die reflectorische Herabsetzung des Gefässtonus und die dadurch bedingte Herzlähmung in den Vordergrund.

Auf Grund der bei Verbrennungen immer beobachteten Veränderungen des Blutes sucht Ponfick darin die Ursache des Todes bei intensiven Verbrennungen zu finden. Er fand, dass die rothen Blutkörperchen durch eine Art von Zerbröckelungs- oder Zerfliessungsvorgang in eine Unzahl kleiner gefärbter Partikeln sich auflösen. Nach seinen Beobachtungen verschwanden aber diese Fragmente im Laufe einiger Stunden, „indess nicht ohne schwere Störungen an verschiedenen, fern von einander gelegenen Organen hervorgerufen zu haben“. Dabei merkte er, dass die Nieren besonders in Mitleidenschaft gezogen wurden, indem das frei im Blute vorhandene Hämoglobin ausgeschieden wurde. Das Parenchym wurde dadurch in Entzündungszustand versetzt, was sich dadurch documentirte, dass im Urin gefärbte Cylinder sich zeigten; die Harnkanälchen waren verstopft, die Epithelien verfettet. Ein Theil der Fragmente geht auch in Milz und Knochenmark. Beweis dafür ist eine Vergrösserung der Organe und intensive Röthung der Durchschnitte. Aus dem Symptomencomplex resumirt Ponfick, dass die schweren Erscheinungen und Todesfälle bei Verbrennung durch das plötzliche Zugrundegehen der rothen Blutkörperchen zu erklären sei, „ob es sich zugleich um einen Zustand urämischer Intoxication handle“, lässt er noch dahingestellt.

Fränkel geht noch weiter, indem er vermuthet, durch den Blutzerfall eine so schwere Alteration der drüsigen Unterleibsorgane, speciell derjenigen, die man wie Leber und Niere, als Entgiftungsorgane des Körpers aufzufassen geneigt ist, hervorgerufen wird, dass der Weiterbestand des Lebens wohl gefährdet erscheinen kann. Dabei sei nach ihm auf die Combination von degenerativen Zuständen des secernirenden Epithels der Nieren mit Verstopfung der abführenden Harnkanälchen durch Hämoglobinmassen besonderer Werth zu legen.

v. Lesser stellt die Behauptung auf, dass, wenn auch die Zahl der rothen Blutkörperchen genügt, so sind sie doch dermaassen in ihrer Function geschädigt, dass sie zum Lebensunterhalt nicht mehr ausreichen. — Diesen Anschauungen gegenüber steht die Intoxicationstheorie, die von verschiedenen Autoren, verschieden vertreten wird.

Lustgarten schreibt die schweren Symptome bei tödtlichen Verbrennungen gewissen Toxinen zu, die da entstehen, wo organische Körper in Fäulniss übergehen. Die Vorbedingung zu dieser Fäulniss sei der Schorf, also Verbrennung zweiten Grades. Er reiht diese Toxine in die Gruppe der Trimethylamine ein, speciell dem Muscarin ähnlich. Erbrechen, Delirien, Pupillenveränderungen sind Wirkungen des Toxins.



Durch Einspritzung von Atropin, einem Antagonisten des Muscarins, gelang es ihm einen Stillstand des Erbrechens zu erzielen.

Reiss fand, dass der Harn Verbrannter toxisch wirke. Er fand weiter, dass diese toxischen Substanzen Pyridinbasen ähnlich seien. Er fasst folglich den Verbrennungstod als Autointoxication mit Pyridinbasen auf?

Parascandolo studirte an verbrühten Thieren die pathologischen Veränderungen der Nervencentren. Er giebt an, dem Gewebe und dem Blute Verbrühter, Ptomaine entnommen zu haben und impfte sie dann intacten Thieren ein. Die Einimpfungen der Ptomaine ergaben nun dieselben Veränderungen in den Nervencentren wie man sie bei Verbrühungen findet. Ebenso waren auch die Symptome dieselben. Auf Grund vieler Experimente bei Verbrennungen kam Parascandolo zu dem Schlusse, dass auch hier der Tod in Folge von Vergiftung durch Ptomaine erfolge, die sich durch chemische Umbildungen der verbrannten Gewebe gebildet haben und reabsorbirt im ganzen Organismus sich verbreiten.

Einen weiteren Beitrag zur Frage über die Ursache des Todes bei Verbrennungen gibt uns Scholz. Er führt uns zwei Reihen von Experimenten vor Augen. 1. Vergleicht er die Verbrennungserscheinungen bei Brandwunden der Haut und des Peritoneums, 2. stellte er den Verbrennungserscheinungen bei Hautverbrennungen unter strömendem Blut diejenigen unter Blutleere gegenüber. Dabei hat sich gezeigt, dass Kaninchen mit Peritonealbrandwunden viel schwerere Erscheinungen boten, als diejenigen mit gleichgrossen Hautbrandwunden. Bei der zweiten Reihe von Versuchen ergab es sich, dass die Verbrennungen oder Verbrühungen bei bestehender Circulation zum Exitus der Versuchstiere unter klonischen Krämpfen führten; dagegen zeigten die unter Blutleere verbrühten Thiere keine Störung des Allgemeinbefindens. Aus diesen Versuchen schliesst Scholz, dass bei Verbrennungen die Hautveränderungen chemisch keine Rolle spielen, sondern, dass es sich lediglich um Hitzeeinwirkung auf das Blut handelt, und man folglich die Bildung der toxischen Substanzen nicht der Haut zuschreiben kann, sondern dass es sich beim Tode durch Verbrennungen und Verbrühungen um die, durch die Hitzeeinwirkung entstandenen Zerfallsproducte des Blutes handelt.

Beim Studium der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Verbrennungen fand Dohrn regelmässig Blutveränderung: Zerfallserscheinungen bei rothen Blutkörperchen und eine auffallend starke Bildung von Stechapfelformen. Einer besonders genauen Untersuchung unterzog er das Centralnervensystem. In allen Fällen (8 an der Zahl) waren dieselben anatomischen Veränderungen am Gehirn wahrzunehmen, die auf eine Erhöhung des Gehirndrucks zurückzuführen sind. Als Ursache für die Druckvermehrung constatirte Dohrn ein Hirnödem. Der mikroskopische Befund liess annehmen, dass es sich um ein entzündliches Oedem handelt. Das Marklager des Grosshirns war durch die entzündliche Infiltration vorwiegend, die Rinde weniger angegriffen, Kleinhirn und Rückenmark waren frei, an Ganglienzellen und Nervenfasern waren keine Veränderungen zu bemerken. Aus seinen Beobachtungen folgert Dohrn, dass es nicht zulässig ist, den Frühtod nach Hautverbrennungen



in einheitlicher Auffassung zu erklären. Er hält es für verfehlt, die Bedeutung des Shocks in den Vordergrund zu stellen. Für viel wichtiger hält er den immer regelmässig auftretenden Zerfall rother Blutkörperchen. Die Entzündungen am Centralnervensystem und Degeneration verschiedener Organe führt er auf eine im Körper schädliche toxische Wirksamkeit zurück.

In seiner grossen Arbeit „Studium zur Pathologie der Verbrennung" setzt Wilms sich als Aufgabe, die klinische Beobachtung und Untersuchung der Erscheinungen bei Verbrennungen des Menschen zu studiren. Wilms berücksichtigt in seinen Untersuchungen all die vorhandenen Theorien, und sucht alle vorhandenen Möglichkeiten und speciell der Combination mehrerer zu berücksichtigen und klar zu stellen. Sonnenburg's Annahme, der Tod bei Verbrennungen sei eine Folge von Herabsetzung des Gefässtonus, veranlasste Wilms Blutdruckmessungen an verbrannten Menschen anzustellen. Die Messungen mit dem Riva-Rocci-Apparat zeigten nie eine nennenswerthe Blutdrucksteigerung (120—130). Auch das Zugrundegehen rother Blutkörperchen (Ponfick, Fränkel) nimmt er nicht als beweisend für den Tod bei Verbrennungen an. Nach seinen Untersuchungen gehen bei tödtlich verlaufenen Verbrennungen eine recht geringe Anzahl von rothen Blutkörperchen zu Grunde, etwa 2,4 pCt. Bei geringen Verbrennungen ist es ihm auf keine Weise gelungen, im Urin Eiweiss oder Hämoglobin nachzuweisen; selbst bei schwereren Fällen zweiten Grades, die zum Tode führten, gelang es ihm kaum, Spuren von Hämoglobin zu finden. Die Zählung rother Blutkörperchen ergab sogar eine bedeutende Vermehrung derselben im Cubikcentimeter (7—8 Millionen). Daraus schliesst Wilms, dass das Zugrundegehen rother Blutkörperchen für den Tod nach Verbrennungen nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist. Ebenso fand er die Annahme Lesser's über die Functionsunfähigkeit der rothen Blutkörperchen nicht beweisend, da es ihm nie gelang, den weiteren Zerfall dieser geschädigten Blutkörperchen nachzuweisen. Ausserdem wies im Jahre 1881 Hoppe-Seyler nach, dass die Blutkörperchen Verbrannter ebenso Sauerstoff aufnehmen, wie normale. Die von mehreren Autoren für den Tod verantwortlich gemachte Thrombosirung der Gefässe durch Blutplättchenanhäufung (Krebs, Welti, Silbermann), hält Wilms auch für falsch, da es ihm noch nie gelungen ist, thrombosirte Capillaren im Gehirn zu finden; im Gegentheil waren bei den Sectionen immer und immer flüssiges und schwer gerinnbares Blut zu finden. Was die Läsionen der einzelnen Organe, Leber, Milz und Niere betrifft (Ponfick, Fränkel), so konnte Wilms in der Leber keine Functionsstörungen bemerken, ebenso keine Verstopfungen der Lebercapillaren. In der Milz waren, bis auf eine Schwellung der Milzpulpa, keine Veränderungen zu bemerken. Die bei schweren Verbrennungen auftretende Anurie wurde auf eine Verstopfung der Nierencanäle mit Hämoglobinschollen zurückgeführt. Wilms dagegen ist geneigt, die Anurie auf eine Wasserverarmung des Blutes zu deuten, da die Niere bei dem geringen Wassergehalt des Blutes kein Wasser ausscheiden kann. Ponfick nahm eine Entzündung der Niere an, da Eiweiss im Urin nachzuweisen war. Nach den Untersuchungen von Wilms enthielt der Urin in der dritten bis zwölften Stunde nach der



Verbrennung etwas Eiweiss, das aber bei der 2. Probe (20—30 Stunden) vollständig verschwand. Daraus schliesst Wilms, dass es sich um keine Entzündung der Nieren handeln könne, da schon nach 20 Stunden die Nieren eiweissfreien Urin liefern. Grosses Gewicht legt Wilms auf die Wasserverarmung des Blutes bei Verbrennungen, worauf er auch die oben erwähnte Anurie zurückführt. Besonders gross soll der Plasmaverlust bei Verbrennungen zweiten Grades (Blasenbildung) sein. Die Differenz zwischen Flüssigkeitszufuhr und Flüssigkeitsausscheidung ergab sich bis zu 5 Litern in 24 Stunden. Es gelang Wilms durch reichliche Darreichung von Flüssigkeit, Fälle, die sonst dem Tode verfallen waren, am Leben zu erhalten oder wenigstens über das gefährliche Stadium der ersten Tage hinwegzuhelfen. Ganz besonderen Werth legt Wilms weiter auf die bei Verbrennungen auftretende Störung des Stoffwechsels. Er hält es für ziemlich sicher, dass bei Verbrennungen ein pathologischer Gewebszerfall, besonders Eiweisszerfall, stattfindet, wobei das Eiweiss unter Wasseraufnahme sich in Albumosen spaltet und weiter vielleicht in Peptone umgewandelt wird. In allen Fällen gelang es Wilms Albumosen im Harne Verbrannter nachzuweisen. Wilms erklärt die Sache so, dass sofort nach der Verbrennung ein Gewebszerfall in der durch die Hitze geschädigten Hautpartie beginnt. Das aus dem Gefässsystem ausscheidende Exsudat eliminirt, so weit es möglich ist, schädigende Zerfallsproducte nach aussen, ein Theil wird resorbirt und ist sofort mit der Albumosenreaction im Urin nachzuweisen. Die Resorption dauert bei mittelschweren Verbrennungen ca. 10—12 Tage, wobei auch das Fieber abläuft. Bei schwereren Fällen, die über die ersten Tage hinweg gekommen sind, zeigt sich am 4.—6. Tage im Urin Eiweiss, das bis zum Exitus nachzuweisen ist (Exitus im Eiterstadium). Es tritt eine Entzündung der Nieren auf, die auf schädliche Wirkung der Albumosen zurückzuführen ist. Aus diesen seinen Beobachtungen nimmt Wilms als Todesursache bei Verbrennungen zwei wesentliche Factoren an: „Die Schädigung des Stoffwechsels durch Zerfallsproducte des Eiweisses und die Verarmung des Gefässsystems durch die enorme Ausscheidung von Blutplasma aus verbrannten Stellen.“ Diesen Factoren räumte er verschiedenen Einfluss auf den Tod ein, und zwar in der Weise, „dass bei Verbrennungen zweiten Grades in erster Linie der Wasser- oder Plasmaverlust des Blutes in Betracht kommt, bei Verbrennung dritten Grades die Intoxication durch Zerfallsproducte im Stoffwechsel und bei den meisten Fällen von Verbrennungen zweiten und dritten Grades beide Factoren von wesentlicher Bedeutung sind.

Weidenfeld ist der Ansicht, dass aus dem Verbrennungsherd eine Resorption von Giften vor sich geht. Er fand, dass verbrannte oder verbrühte Haut giftig wirkt, und ein genügendes Quantum solcher Haut intraperitoneal eingebracht den Tod bei Thieren herbeiführt. Er versuchte daher, verbrannte Stellen so weit mit dem Thierschmesser abzutragen, bis es blutete, und erzielte dabei, wie er angiebt, in mehreren Fällen, wo ein Viertel bis ein Drittel der Oberfläche verbrannt waren, Heilung. Aus den klinischen Symptomen (Rauschzustände, Somnolenz, Erbrechen, Fieber und Erythem der Haut), weiter aus den Versuchen,



die die directe Giftwirkung der verbrannten Haut bewiesen haben (Einbringung von gekochten Hautstückchen intraperitoneal und subcutan) und aus der Thatsache, dass durch Exstirpation der verbrannten Haut am Menschen sicher das Leben verlängert werden konnte, folgert Weidenfeld mit aller Sicherheit, dass der Verbrennung eine Intoxication zu Grunde liegt und dass das giftige Princip in der verbrannten Haut selbst gesucht werden muss.

Fossataro studirte die pathologischen Veränderungen bei Verbrennungen und fand stets Veränderungen des Blutes und zwar, je ausgedehnter die Verbrennung, um so stärker waren die Veränderungen. Die Zahl der Blutkörperchen war vermehrt. Bei schwereren Fällen von Verbrennungen war der Blutdruck erhöht. Bei Verbrennungen dritten Grades fand sich Hämoglobinurie. Albuminurie war fast immer nachzuweisen. Im Harne liessen sich Albumosen auffinden. Das Fieber führt er auf pathologische Veränderungen des Stoffwechsels zurück, wobei pyogene Substanzen (Albumosen) in den Kreislauf dringen. In den Nieren können Veränderungen auftreten. Das Gehirn ist ödematös und hyperämisch, der Dünndarm vielfach stark injicirt, das Blut meist verdickt.

Parascandolo stellte ein Gift aus dem Fleische verbrannter Hunde her, impfte es gesunden Thieren ein und studirte die dadurch bedingten Veränderungen an den inneren Organen dieser Thiere. Nach der Injection gingen die Thiere in der Regel zu Grunde. Die Veränderungen waren geringer bei Thieren, die bald nach der Injection starben, als bei denen, die noch eine mehr oder weniger lange Zeit lebten. Am Centralnervensystem, Leber, Nieren, Lungen, Milz und Intestinaltractus wurde fettige Degeneration und Zerfall der Parenchymzellen, insbesondere der Kerne, Hämorrhagien und entzündliche Erscheinungen beobachtet. Es fand sich bei der Giftwirkung eine Aehnlichkeit wie bei den thierischen und pflanzlichen Giften. Auch im Harne Verbrannter konnte Parascandolo toxische Substanzen nachweisen. Er injicirte anderen Thieren von diesem Harne und fand, dass die so behandelten Thiere unter denselben Allgemeinsymptomen eingingen, wie man sie bei Verbrannten zu sehen bekommt.

In einer weiteren Arbeit giebt Parascandolo an, ein Gift, das sich im Organismus der Verbrannten befindet, herstellen zu können. Eine kleine Dosis dieses Giftes wirkt tödtlich (0,00015 g Gift in 1 g Wasser tödtete ein Meerschweinchen von 500 g in 2—4 Tagen). Weiter gelang es ihm Thiere zu immunisiren. Eine complete Immunisirung dauerte ungefähr 2 Monate. Das Serum immunisirter Thiere hatte Heilwirkung. Ausserdem giebt er an, dass dieses Gift dem Schlangengifte nahe steht und den Toxinen verwandt sei.

Als eins der constantesten Symptome bei schweren Verbrennungen sind fast von allen Autoren die Veränderungen des Blutes beobachtet worden. Wie schon erwähnt, nahm Ponfick an, dass diese Veränderungen auf eine directe Hitzeeinwirkung zurückzuführen ist. Dieterichs dagegen behauptet, dass nicht Hitzeeinwirkung hierbei maassgebend sei, sondern vielmehr der Uebergang des Hämoglobins ins Blutserum (Hämolyse), durch specifische Gifte, Toxine, hervorgerufen wird. In diesem Sinne



machte er mehrere Versuche. Er prüfte das Blutserum auf seine hämolytischen Eigenschaften, sowohl den Blutkörperchen derselben Thiere, als auch denjenigen anderer Thiere gegenüber. Aus diesen Versuchen, die, wie er angiebt, positiv auffielen, behauptet er, dass die Vernichtung der Blutzellen durch Zellgifte, Hämolysine, hervorgerufen wird.

Demgegenüber stellte Burkhardt ausgedehnte Versuche an Kaninchen an. Er fand im Gegensatz zu Dieterichs, dass das Serum verbrannter Thiere keinerlei hämolytische Wirkung auf die vor der Verbrennung dem Thiere entnommenen Blutkörperchen ausübe. Ebenso war auch keine hämolytische Wirkung auf die Blutkörperchen anderer Kaninchen zu beobachten. Weiter erwies sich das Blutserum des verbrannten Thieres den Blutkörperchen desselben Thieres gegenüber wirkungslos. Dabei bemerkte Burkhardt aber, dass es zu einer spontanen Hämolyse in einem Reagensglase kam. (Das Blut ward entnommen, defibrinirt und stehen gelassen. Nach 12 Stunden ungefähr trat vollkommene Hämolyse auf). Burkhardt studirte auch das Fibrin auf Hämolyse, bekam aber jedesmal ein negatives Resultat. Nachdem er diese Versuche gemacht und keine toxische Hämolyse nachweisen konnte, versuchte er noch eine Injection des Blutes oder Blutserums verbrannter Kaninchen bei andern Kaninchen intravenös oder direct in die freie Bauchhöhle. In beiden Versuchen konnte er keine toxischen Erscheinungen nachweisen. Um sich nun die spontane Hämolyse zu erklären, stellte Burkhardt einige Versuche an, um zu prüfen, von welchem Hitzegrad an Zerfall rother Blutkörperchen beginnt. Da ergab sich, dass von 50° an, direct nach Erhitzung keine Veränderungen — nach 10 Stunden Spuren von Hämolyse, — eine $1/_2$ Stunde Erwärmung von 55° — nach 1 bis 2 Stunden Spuren von Hämolyse —, nach 10 Stunden deutliche Hämolyse. $1/_2$ Stunde vorsichtiges Erwärmen bei 65° — nach 2 Stunden deutliche, nach 24 Stunden complete Hämolyse. Dementsprechend kommt Burkhardt zu der Ansicht, dass der Zerfall und Hämolyse lediglich auf das mechanische Moment der Erwärmung zurückzuführen ist. Er bezeichnet diese Art von Hämolyse als Wärmehämolyse.

Auf Grund vieler exacter Experimente fand Pfeiffer, dass der Harn und das Serum verbrannter Thiere giftige Eigenschaften besitze, und zwar steigt die Giftigkeit des Harns in den ersten 24 Stunden, um dann bis zum Tode abzufallen. Die Giftigkeit des Serums dagegen ist erst nach 24 Stunden nachzuweisen und steigt dann bis zum Tode an. Er beobachtete weiter eine Uebertragbarkeit der Giftwirkung auf gesunde Thiere. Der Nachweis von Hämolyse und Agglutination fielen bei Pfeiffer negativ aus (wie Burkhardt).

Die Blutveränderungen führt er auf die Schädigung durch directe Hitzeeinwirkung (Ponfick, Lesser, Burkhardt) zurück. Im Gegensatz zu Weidenfeld bestreitet Pfeiffer die Giftigkeit gekochter Hautstücke bei subcutaner und intraperitonealer Einbringung derselben. Er konnte nämlich keine Gifte aus dem Verbrennungsorte und auch nicht aus Eiweisskörpern, die bis zur Coagulation erhitzt wurden, gewinnen; vielmehr nimmt er an, dass das Gift ein Abbauproduct des durch die Hitze veränderten Eiweissmoleküls ist.



Die Versuche von Scholz wurden von Eiykmann und Hoogenhuyze wiederholt und bestätigten sie im Allgemeinen. Thiere unter Blutleere verbrannt wiesen keinerlei Veränderungen des Allgemeinbefindens auf, während bei Hitzeeinwirkung bei durchströmendem Blut, durch Ueberhitzung des Blutes der Tod in Folge von Herzparalyse auftritt. Sie bestreiten aber, dass die Blutveränderungen als solche die wichtigste Ursache beim Verbrennungstode sind, denn sie haben beobachtet, dass nicht immer der Tod eintrat, wenn Blutveränderungen vorhanden waren und dass der Tod in Fällen eintrat, obwohl keinerlei Veränderungen im Blute nachzuweisen waren. Dagegen nahmen sie an, dass durch die Hitzeeinwirkung die verbrannte Haut Veränderungen erleidet und dass darin sich Stoffe entwickeln, die in das Blut gelangt den Tod herbeiführen. Dabei bemerkten sie auch, dass eine starke Verbrennung, wobei Verkohlung auftrat, besser vertragen wird, als eine auf einem gleichgrossen Bezirke auftretende weniger tiefe Verbrennung, das dadurch zu erklären ist, weil die schädlichen Stoffe durch die Unterbrechung der Circulation (bei Verbrennungen dritten Grades) nicht in den Kreislauf gelangen können.

Helstäd machte ausgiebige Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen zur Erklärung des Verbrennungstodes und kam zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Versuche auf Giftigkeit intraperitonealer und subcutaner Implantation fielen negativ aus (wie Pfeiffer).
2. Präventive künstliche Anämie des Läsionsgebietes verhindert innerhalb gewisser Temperaturgrenzen den Eintritt des Todes (Scholz).
3. Isolirte Blutverbrennung kann zum Tode führen und je mehr das Blut erwärmt wird, um so gefährlicher wird es für die Thiere. Dabei treten dieselben pathologisch-anatomischen Veränderungen auf (Hämoglobinämie, Hämoglobinurie und Ventrikelblutungen), wie bei ausgiebigen Hautverbrennungen.
4. Die Thermohämolysentemperatur liegt bei Säuglingen niedriger als bei Erwachsenen.
5. Im Gegensatz zu Dieterichs' Versuchen fielen die Hämolysenversuche meistens negativ aus (wie Burkhardt und Pfeiffer).
6. Aus den Respirationsversuchen geht hervor, dass der Stoffwechsel fällt, wenn ein Theil des Blutes zu einer Temperatur, die gleich der Coagulationstemperatur des Fibrinogens ist, erwärmt wird.
7. Es ist nicht gelungen, pathologische Veränderungen im Centralnervensystem zu constatiren.
8. Es scheint die Bestimmung der Hämoglobinmenge im Serum zu prognostischen Zwecken benutzt werden zu können.

Meine Aufgabe ist es nun auf Grund mehrerer Versuche die Folgeerscheinungen nach Verbrennungen zu studiren, und hauptsächlich, wenn der Tod nach Verbrennungen auf einer Giftwirkung beruht, mit Hilfe von Parabiose- und Transplantationsversuchen zu sehen, ob eine Uebertragbarkeit des fraglichen Giftes von einem Thier auf das andere zu erzielen ist.

In seiner grossen Arbeit über die Ursache des Todes bei Verbrennungen spricht sich Wilms gegen das Thierexperiment aus. Allerdings ist das Experimentiren an Thieren eine gewisse Grausamkeit, jedoch müssen die Nachtheile vor den Vortheilen desselben in den Hintergrund treten. Wenn auch die Nutzanwendung und Uebertragung des Thierexperimentes auf den Menschen in manchen Fällen ziemlich zweifelhaft erscheint, so ist immerhin die Hoffnung im Auge zu behalten, dass die aus dem Thierexperimente geschöpften Erfahrungen auf das therapeutische Handeln am Krankenbette anzuwenden seien, und dass dadurch vielleicht die Qualen der geschädigten Patienten zu lindern wären. Wenn schon dieser Standpunkt allein das Thierexperiment zur Genüge rechtfertigt, so ist noch gegen die Grausamkeit dieser Versuche besonders zu betonen, dass alle Eingriffe in tiefer Narkose, mit der grössten Vorsicht und Schonung für die Thiere ausgeführt wurden.

Versuchsfolge.

I. Verhalten der Thiere nach einmaliger Verbrennung.

Zu dieser Reihe von Versuchen gelangten hauptsächlich Meerschweinchen, dann Ratten und Mäuse. Zunächst wurden die Thiere auf der zu verbrennenden Stelle, meistens auf dem Rücken, ganz kurz geschoren, dann wurden in tiefer Aethernarkose den Thieren mit einem glühenden Spatel oder Kolben eine mehr oder weniger grosse Verbrennung dritten Grades beigebracht. Alsdann wurden die Meerschweinchen und Ratten in Holzkästen, die Mäuse in Glasbehälter gebracht, und sich selbst überlassen. Hierzu einige Protokolle.

Protokoll 1.

6. 4. 10. Meerschweinchen. Verbrennung von 25 qcm auf dem Rücken. Nach der Verbrennung keine Reaction.

7. 4. 10. Munter. Temp. 38,5.
8. 4. 10. " " 38,2.
9. 4. 10. Krank. Frisst nicht. " 37,5.
9. 4. 10. 5 Uhr Nachm. Krank. Frisst nicht. Temp. 37,5.
10. 4. 10. Derselbe Befund. " 37,4.
11. 4. 10. Sehr entkräftet. Frisst nicht. Sehr schweres Athmen. Von Zeit zu Zeit Krämpfe. Temp. 37,4.
12. 4. 10. Keine Veränderung. Temp. unter 34.
13. 4. 10. Todt aufgefunden.

Section: Starke Hyperämie des Magen-Darmcanals, Blutungen in den Lungen und der Magenschleimhaut. (Siehe umstehende Curve 1.)

Protokoll 2.

6. 4. 10. Meerschweinchen. Verbrennung von 48 qcm der Haut auf dem Rücken. Sofort nach der Verbrennung keine Reaction.
7. 4. 10. Munter. Temp. 37,7.
8. 4. 10. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie sämmtlicher Organe.

Protokoll 3.

19. 6. 10. Meerschweinchen. Verbrennung von 25 qcm.
20. 6. 10. Munter. Temp. 38,6.
21. 6. 10. " " 38,7.
22. 6. 10. " " 39.
23. 6. 10. Munter. Temp. 38,5.
24. 6. 10. " " 37,9.



25. 6. 10. Vorm. Ziemlich ruhig. Temp. 37,3.
Nachm. Starke Streckkrämpfe. " 36,5. Kurz darauf gestorben.

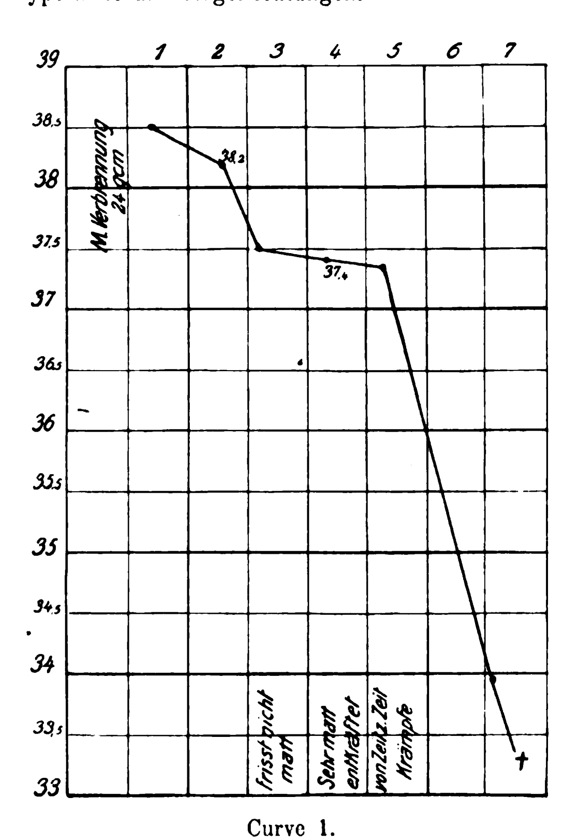
Section: Lungenblutungen, starke Hyperämie aller Organe. Kleine Magenblutungen.

Urin auf 2 Mäuse verimpft, je 1 ccm intraperitoneal. Am 3. Tage ohne Krämpfe gestorben.

Protokoll 4.

28. 7. 10. Ratte. Verbrennung auf dem Rücken ca. 20 qcm. Bleibt bis zum 31. 7. 10 munter. Am 1. 8. 10 plötzlicher Tod.

Section: Hyperämie und Magenblutungen.



Curve 1.

Protokoll 5.

6. 4. 10. Weisse Maus. Verbrennung auf dem Rücken ca. 6 qm. Nach der Verbrennung munter.
7. 4. 10. Vorm. Munter. Nachm. Munter.
8. 4. 10. Matt. Die Benommenheit nimmt im Laufe des nächsten Tages zu. Am 10. 4. 10. todt aufgefunden.

Section: Hyperämie.

Protokoll 6.

6. 4. 10. Weisse Maus. Verbrennung auf dem Rücken 4 qcm. Streckkrampf der hinteren Extremitäten, während der Verbrennung. Ist vorübergehend matt, erholt sich bald wieder und bleibt bis zum 13. 4. munter.
14. 4. 10. Krank. Sehr apathisch. Frisst nicht.
15. 4. 10. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie.



Protokoll 7.

6. 4. 10. Weisse Maus. Verbrennung auf dem Rücken 12 qcm. Während der Verbrennung und nach derselben Streckkrämpfe der hinteren Extremitäten. Bleibt bis zum Exitus sehr apathisch. Reagirt kaum auf Berührung.
7. 4. 10. Vorm. Todt aufgefunden.
Section: Geringe Hyperämie des Darmtractus.

Protokoll 8.

6. 4. 10. Weisse Maus. Verbrennung auf dem Rücken 10 qcm. Bleibt bis zum 10. 4. 10 bis auf eine kleine vorübergehende Mattigkeit munter.
11. 4. 10. Stark abgemagert und matt.
12. 4. 10. Todt aufgefunden.
Section: Hyperämie.

Protokoll 9.

18. 4. 10. Weisse Maus. Verbrennung auf dem Rücken 4 qcm.
19. 4. 10. Ziemlich apathisch. Frisst nicht.
20. 4. 10. Todt aufgefunden.
Section: Hyperämie.

Protokoll 10.

21. 4. 10. Kaninchen. Ganz oberflächliche Verbrennung der Haut auf dem Bauch ca. 65 qcm.
22. 4. 10. Ganz munter. Temp. 37,2.
23. 4. 10. Ziemlich ruhig. „ 36,8.
24. 4. 10. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie aller Organe, hauptsächlich des Darms. An der Magenschleimhaut und in den Lungen kleine punktförmige Blutungen.

Wie aus den Protokollen hervorgeht, verhalten sich die Thiere nach einmaliger Verbrennung ganz typisch. Sehr bald erwachen sie aus der Narkose, zeigen eine gewisse motorische Unruhe, die sich aber bald wieder legt. Bis kurz vor ihrem Tode bleiben die Thiere dann munter. Die Temperatur steigt etwas nach der Verbrennung, bleibt eine Zeitlang auf derselben Höhe und sinkt plötzlich kurz vor dem Tode. Der Tod tritt meistens in einem Zustande von höchster Mattigkeit ein. Fast nie oder sehr selten konnten nach einmaliger Verbrennung Krämpfe beobachtet werden. Bei diesen Versuchen haben sich Meerschweinchen als die geeignetsten Thiere gezeigt, weil sie empfindlicher als Ratten und Kaninchen sind und dementsprechend auch viel charakteristischer das typische Krankheitsbild bieten.

Dass ich die Thiere verbrannte und nicht verbrühte, wie es Pfeiffer machte, hat den Grund, weil eine Verbrennung besser zu dosiren ist als eine Verbrühung und weil die Versuche Pfeiffer's Complicationen haben. Bei Verbrühungen des Hintertheils der Versuchsthiere tritt eine Lähmung der hinteren Extremitäten, der Blase und des Mastdarmes mit Sicherheit ein, die Thiere bewegen sich mühsam, beschmutzen sich mit ihrem unfreiwillig abgehenden Urin und Koth, und können damit Anlass zu einer Infection geben. Bei zwei versuchsweise gemachten Verbrühungen an Ratten starben die Thiere schon in den ersten 10 Stunden. Die Section zeigte eine überaus starke Hyperämie der im Bereiche der Ver-



brühung liegenden Organe. Bei einer Verbrennung dagegen lässt sich die verbrannte Hautfläche genau abschätzen, sowie nach Ausdehnung, als auch, bei einiger Uebung, die Tiefenwirkung. Bei unseren Versuchen ging die Verbrennung bis zur Subcutis. Ausserdem zeigt der Tod am 7.—9. Tage nach einer mittelmässig grossen (25 qcm) Verbrennung auf dem Rücken, dass die inneren Organe durch die Hitzeeinwirkung keinen wesentlichen Schaden erleiden und schliesslich ist bei einer Verbrennung eine Infection von aussen so gut wie ausgeschlossen, jedenfalls spielt sie keine wesentliche Rolle, da bei keinem der oben angeführten Fälle eine Eiterung des verbrannten Lappens stattfand. Der Endeffect ist allerdings bei Verbrennug wie bei Verbrühung genau derselbe.

Nachdem nun das Verhalten der Versuchsthiere nach einmaliger Verbrennung erläutert worden ist, drängt sich unwillkürlich die Frage auf, ob mehrmalige Verbrennungen schwerere Erscheinungen verursachen als einmalige. Die Frage ist entschieden zu bejahen. Wenn im Allgemeinen der Typus der Krankheit auch derselbe ist, so sind die einzelnen Symptome viel schwerer und markanter. Die Thiere sind nach der wiederholten Verbrennung viel unruhiger, bekommen oft Krämpfe und Durchfälle. Oftmals, wenn auch nicht immer, sterben die Thiere im Krampfzustande. Hierzu einige Protokolle.

Protokoll 11.

18. 4. 10. Meerschweinchen. Verbrennung auf dem Rücken ca. 3 qcm. Nach der Verbrennung keine Reaction. Temperatur vor dem Versuch 37,5.
19. 4. 10. Munter. Temp. 37,8.
20. 4. 10. „ „ 37,3.
21. 4. 10. Etwas ruhiger wie zuvor. Stark abgemagert. Temp. 37,2. Abends. Erhält noch eine Verbrennung auf dem Rücken ca. 3 qcm. Im Anschluss an die Verbrennung Krämpfe.
22. 4. 10. Vormittags todt aufgefunden. Anfangsgewicht 312 g, Gewicht nach dem Tode 204 g.

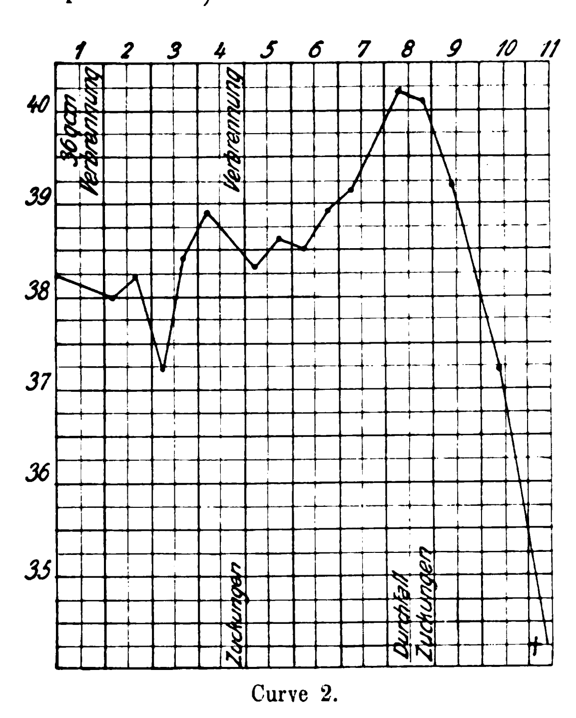
Section: Starke Hyperämie des Magen- und Darmcanals.

Protokoll 12.

25. 4. 10. Meerschweinchen. Verbrennung auf dem Rücken ca. 36 qcm. Temperatur vor dem Versuch 38,3.
26. 4. 10. Vorm. Munter. Temp. 38. Abends. Munter. Temp. 38,2.
27. 4. 10. „ „ „ 37,2. „ „ „ 38,4.
28. 4. 10. „ „ „ 38,9. Nachm. Erhält das Thier nochmalige intensive Verbrennung derselben Fläche. Im Anschluss daran starke Zuckungen des ganzen Körpers. Abends. Matt. Temp. 38,6.
29. 4. 10. Vorm. Matt. Temp. 38,3. Abends. Matt. Temp. 38,6.
30. 4. 10. „ „ „ 38,5. „ „ „ 38,9.
1. 5. 10. Matt. „ 39,1.
2. 5. 10. Vorm. Sehr matt, Abgang von dünnflüssigem Koth und krampfartige Zuckungen. Temp. 40,2. Abends. Derselbe Befund. Temp. 40,1.
3. 5. 10. Derselbe Befund. Temp. 39,2.
4. 5. 10. Vorm. Matt. Temp. 37,2. Abends. Sehr matt. Temp. unter 35,0.
5. 5. 10. Vorm. todt aufgefunden.



Section: In der rechten Lunge starke Blutungen. Fettige Degeneration der Leber. Starke Hyperämie des Magen- und Darmcanals, des Herzens und der Nieren. Die Nieren vergrössert. An der Magenschleimhaut kleine Erosionen. Urinversuch positiv. (Hierzu Temperaturcurve.)



Curve 2.

Protokoll 13.

25. 4. 10. Meerschweinchen. Verbrennung auf dem Rücken 84 qcm. Nach der Verbrennung keine merkbare Reaction. Temperatur vor dem Versuch 38.
26. 4. 10. Vorm. Sehr lebhaft. Temp. 37,5. Abends. Sehr lebhaft. Temp. 38,3.
27. 4. 10. „ „ „ „ 37,4. „ Munter. „ 38,4.
28. 4. 10. „ Munter. „ 38,9. Nachm. Nochmalige intensive Verbrennung derselben Fläche. Im Anschluss daran motorische Unruhe und Zuckungen. Abends. Matt. Temp. 37,3.
29. 4. 10. Vorm. Wieder munter. „ 38,7. Abends. Munter. Temp. 38,6.
30. 4. 10. „ Munter. „ 38,1. „ „ „ 38,4.
1. 5. 10. „ „ 39,1.
2. 5. 10. „ Todt aufgefunden.

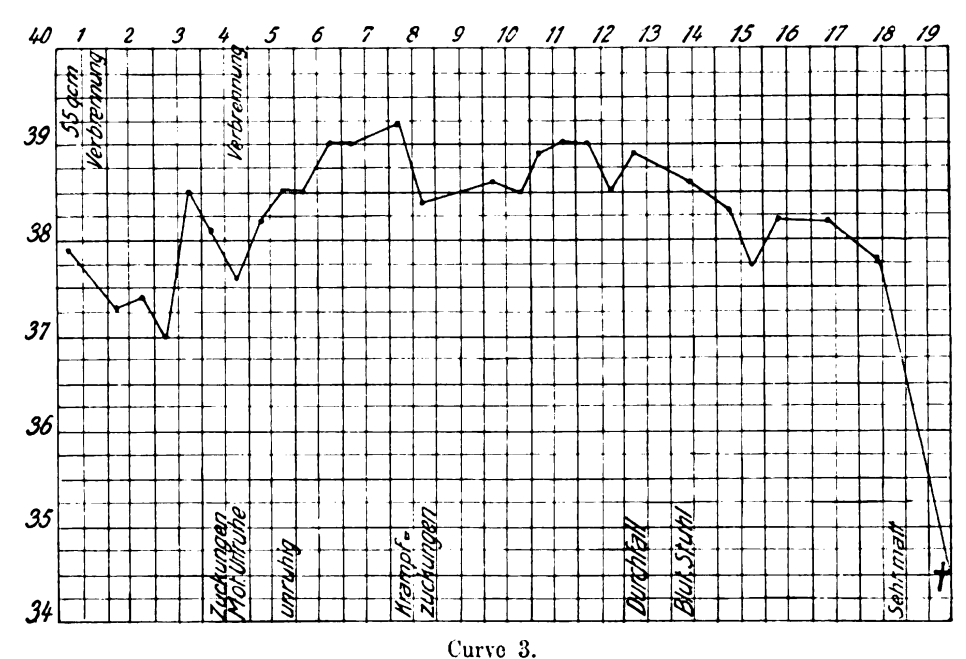
Section: Hyperämie des Magens und des Darmes. Fettige Degeneration der Leber.

Protokoll 14.

25. 4. 10. Meerschweinchen. Verbrennung auf dem Rücken 55 qcm. Temperatur vor dem Versuch 37,9.
26. 4. 10. Vollständig munter. Frisst. Temp. 37,3. Abends. Derselbe Befund. Temp. 37,4.
27. 4. 10. Derselbe Befund. „ 37. „ „ „ „ 38,5.
28. 4. 10. Vorm. Munter. Temp. 38,1. Nachm. Nochmalige intensive Verbrennung derselben Fläche. Im Anschluss daran motorische Unruhe, Krämpfe der hinteren Extremitäten und Zuckungen des ganzen Körpers. Abends. Matt. Temp. 37,6.



Datum								
29. 4. 10.	Vorm.	Hat sich wieder erholt.	Temp.	38,2.	Abends.	Munter.	Temp.	38,5.
30. 4. 10.	„	Munter.	„	38,5.	„	Unruhig.	„	39.
1. 5. 10.	„	Unruhig, sehr empfindlich.	„	39.				
2. 5. 10.	„	Krampfartige Zuckungen.	„	39,2.	„	Ruhig.	„	38,4.
3. 5. 10.	„	Ruhig.	„	38,5.				
4. 5. 10.		„	„	38,6.	„	„	„	38,5.
5. 5. 10.	„	Lebhaft.	„	38,9.				
6. 5. 10.	„	„	„	39.	„	Lebhaft.	„	38,5.
7. 5. 10.	„	Ziemlich ruhig. Durchfall.	„	38,9.				
8. 5. 10.	Blutiger Stuhl, sonst munter.		„	38,6.				
9. 5. 10.	Munter.		„	38,3.	„	Ruhig.	„	37,7.
10. 5. 10.	Ruhig.		„	38,2.				
11. 5. 10.	„		„	38,2.				
12. 5. 10.	Matt.		„	37,8.				



Curve 3.

13. 5. 10. Vorm. Matt. Temp. unter 35. Nachm. Sehr matt. Kann sich nicht mehr aufrichten. Temp. unter 35. Abends. Todt aufgefunden.

Section: Sehr starke Hyperämie des Magen-Darmcanals. Mässige randständige Lungenblutungen. In der Magenschleimhaut kleine punktförmige Blutungen und Erosionen. Nieren stark vergrössert. (Siehe Curve 3.)

Protokoll 15.

15. 6. 10. Abds. Meerschweinchen. Oberflächliche Verbrennung auf dem Rücken 36 qcm.
16. 6. 10. Vorm. Munter. Temp. 38,2. Nochmalige Verbrennung derselben Fläche. Abends. Sehr unruhig. Tremor des ganzen Körpers. Temp. unter 35.
17. 6. 10. Vorm. Todt aufgefunden.

Section: Starke Hyperämie. Punktförmige Blutungen in den Lungen und der Magenschleimhaut.

Protokoll 16.

25. 4. 10. Abends. Ratte. Verbrennung auf dem Rücken ca. 20 qcm. Nach der Verbrennung keine Veränderungen zu bemerken.

26. 4. 10. Vorm. Matt. Abends. Erholt sich und bleibt bis zum 6. 5. 10 munter.
6. 5. 10. Abends. Nochmalige intensive Verbrennung von ca. 40 qcm. Im Anschluss daran motorische Unruhe.
7. 5. 10. Vorm. Matt.
8. 5. 10. Die Mattigkeit nimmt bis zum 10. 5. 10 zu.
11. 5. 10. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie des Magen-Darmcanals, mässige Lungenblutungen, Milz vergrössert. In der Magenschleimhaut kleine Blutungen und Ulcerationen.

Protokoll 17.

25. 4. 10. Abends. Ratte. Verbrennung ca. 24 qcm. Genau dasselbe Verhalten wie bei Ratte aus Protokoll 16. Nach der nochmaligen Verbrennung ca. 40 qcm am 6. 5. 10 tritt der Exitus schon am 8. 5. 10 Nachm. ein.

Section: Dieselbe wie im Protokoll 16.

Protokoll 18.

25. 6. 10. Ratte. Verbrennung. Bis zum 28. 7. munter.
28. 7. 10. Abends. Nochmalige Verbrennung. Im Anschluss daran motorische Unruhe.
29. 7. 10. Vorm. Matt.
30. 7. 10. Im Krampfzustande todt aufgefunden.

Section: Hyperämie. Ausgesprochene Magengeschwüre.

Protokoll 19.

16. 7. 10. Abends. Ratte. Verbrennung. Bleibt bis zum 27. 7. 10 munter.
28. 7. 10. Nochmalige Verbrennung. Zuckungen. Magert im Laufe der nächsten Tage stark ab, bleibt aber bis zum Tode munter. Am 9. 8. im Krampfzustande todt aufgefunden.

Section: Hyperämie, Magenblutungen und Ulcerationen.

Protokoll 20.

25. 4. 10. Kaninchen. Verbrennung auf dem Rücken ca. 100 qcm. Temperatur vor dem Versuch 38,8. Nach der Verbrennung beschleunigte Athmung. Sonst nichts Bemerkenswerthes.
26. 4. 10. Vorm. Ziemlich ruhig. Temp. 38,2. Abends. Ziemlich ruhig. Temp. 37,8.
27. 4. 10. „ „ „ „ 37,3. „ „ „ „ 37,9.
28. 4. 10. Vorm. Temp. 37,9. Nachm. Nochmalige intensive Verbrennung derselben Fläche. Nach der Verbrennung matt.

28. 4. 10.	Abends. Matt.	Temp. 38,6.	2. 5. 10.	Sehr lebhaft.	Temp. 37,9.
29. 4. 10.	Erholt sich wieder.	„ 37,7.		Abends. Sehr lebhaft.	„ 39.
	Abends. Munter.	„ 39,4.	3. 5. 10.	Vorm. Sehr lebhaft.	„ 39.
30. 4. 10.	Munter.	„ 39.	4. 5. 10.	„ „ „	„ 39,5.
	Abends. Munter.	„ 39,7.	5. 5. 10.	„ „ „	„ 40,1.
1. 5. 10.	Vorm. Sehr lebhaft.	„ 39,2.	6. 5. 10.	Plötzlicher Tod.	

Section: In der rechten Lunge starke, in der linken kleine, vereinzelte Blutungen. Hyperämie aller Bauchorgane, Milz stark vergrössert, an der Magenschleimhaut kleine Blutungen. In Venen und Herz dünnflüssiges Blut. (Siehe umstehende Curve 4.)

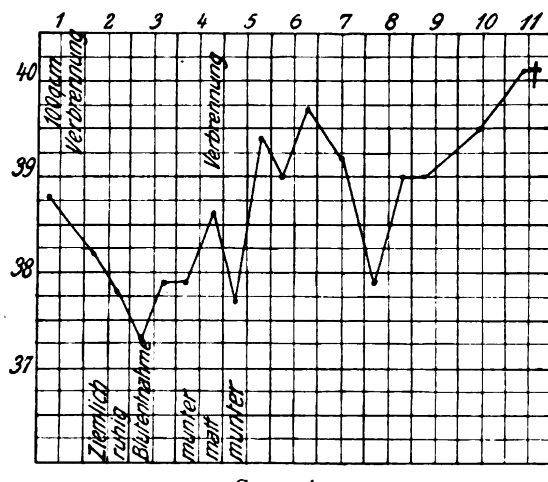
Urinversuche:

1. Weisse Maus. Intraperitoneal 1 ccm Urin. Streckkrämpfe. Nach 10 Minuten im Streckkrampf gestorben.

2. Weisse Maus. Intraperitoneal 0,5 ccm Urin. Streckkrämpfe. Erholt sich. Tod am 7. Tage.



3. Ratte. Intraperitoneal 2 ccm Urin. Starke Streckkrämpfe. Erholt sich wieder. (Vorübergehende Wirkung.)



Curve 4.

Protokoll 21.

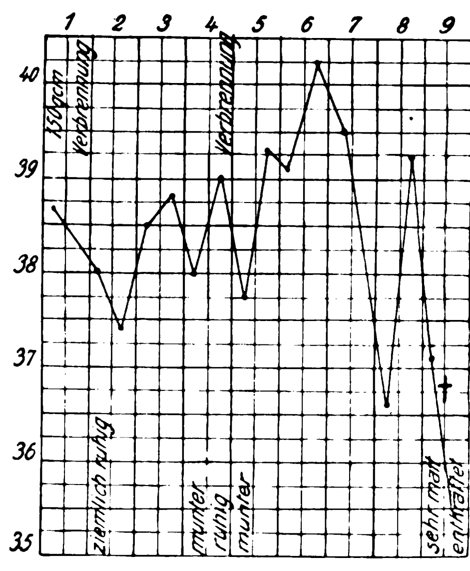
25. 4. 10. Abends. Kaninchen. Verbrennung auf dem Rücken 150 qcm. Temperatur vor dem Versuch 38,7. Beschleunigte Atmung.

26. 4. 10. Vorm. Ziemlich ruhig. Temp. 38. Abends. Ziemlich ruhig. Temp. 37,4.

27. 4. 10. „ „ „ „ 38,5. „ „ „ „ 38,8.

28. 4. 10. „ „ „ „ 38. Nachmittags nochmalige intensive Verbrennung derselben Fläche. Nach der Verbrennung matt. Abends. Matt. Temp. 39.

29. 4. 10. Erholt sich wieder. Temp. 37,7. Abends. Munter. Temp. 39,3.



Curve 5.

Es wird Urin entnommen und auf Mäuse verimpft. 1 ccm intraperitoneal einer Maus injicirt. Am nächsten Tage die Maus todt aufgefunden. 2 ccm Urin einer Ratte intraperitoneal injicirt. Vorübergehende Wirkung.



30. 4. 10. Vorm. Munter. Temp. 39,1. Abends. Keine Veränderung. Temp. 40,2.
1. 5. 10. Vorm. Lebhaft. Temp. 39,5.
2. 5. 10. Lebhaft. Temp. 36,6. Abends. Lebhaft. Temp. 39,2.
3. 5. 10. Vorm. Sehr matt. Stark entkräftet. Temp. 37,1. Nachm. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie des Magen-Darmcanals. In der rechten Niere infarctähnliche Blutungen, linke Niere normal. An der Magenschleimhaut kleiner circulärer Defect. Im Dickdarm kleine punktförmige Blutungen. Subepicardiale Blutungen und Hyperämie des Gehirns. (Temperaturcurve.)

Auf Grund dieser Protokolle ist zu bemerken, dass Thiere verschiedener Gattung, selbst Individuen innerhalb derselben Rasse, sich nach Verbrennungen verschieden verhalten, was auf die verschiedene Widerstandsfähigkeit der einzelnen Thiere zurückzuführen ist. So zeigen sich Kaninchen viel resistenter als Ratten und Meerschweinchen. Man wird deshalb in grösseren Serien immer Versager finden. Der Effect bleibt dabei aber immer derselbe. Bei Thieren, die die ersten zweimal 24 Stunden überlebt haben, ist das klinische Bild ganz typisch. Nach dem Ueberstehen der ersten Shockwirkung erholen sich die Thiere, die Temperatur steigt etwas, bleibt dann mehr oder weniger lange Zeit auf der Höhe, um dann kurz vor dem Tode plötzlich zu sinken. Während des erhöhten Temperaturintervalles von 6—7 Tagen bleiben die Thiere im Wesentlichen munter, vereinzelt treten Unruhe und Krämpfe auf, und das hauptsächlich nach wiederholten Verbrennungen. Die Erklärung für diese Form des Spättodes ist nicht leicht. Dieses Krankheitsbild und der späte Tod am 7.—10. Tage bietet in den Versuchen Pfeiffer's keinen Anhaltspunkt. Die primären Blutveränderungen sind nach Ponfick und Fränkel nicht für den Tod verantwortlich zu machen, da es erwiesen ist, dass in unseren Versuchen der Tod zu einer Zeit eintritt, wo keinerlei Blutveränderungen mehr nachzuweisen sind. Unsere Versuche haben in Uebereinstimmung mit den Ansichten von Wilms keinen Anhaltspunkt für einen Tod durch Blutveränderungen. Die Sonnenburg'sche Reflextheorie kommt hier auch nicht in Frage, da nach dieser Zeit von einer Reflexwirkung nicht mehr gesprochen werden kann. Von einer Wasserverarmung und Infection kann bei unseren Versuchen auch keine Rede sein, da nur mit Verbrennungen dritten Grades experimentirt wurde. Vielmehr spricht die Giftigkeit des Urins Ende der ersten Woche, die Kleinheit des Herdes, der typische Krankheitsverlauf, der plötzliche Abfall der Temperatur und die verhältnissmässig geringe Schädigung der inneren Organe vielleicht für eine Vergiftung.

Diese Intoxication kann durch zwei Momente bedingt sein. Einmal könnte es zu einer Cumulirung des fraglichen Giftes kommen. Ich habe den krampferregenden Factor des Urins, die sogenannte neurotoxische Componente des Verbrennungsgiftes nach Pfeiffer, besonders studirt. Wenn man mit Pfeiffer in der Wirkung peptonartiger Körper das auslösende toxische Princip erkennen will, so ist festgestellt, dass die Wirkung des Peptons sich nicht cumulirt. In neuerer Zeit ist von Kutscher das Methylguanidin als wichtige krampferregende Substanz im Urin verbrannter Thiere und Menschen festgestellt worden. Auch diese besitzt, nach den Untersuchungen von Heyde, keine cumulirende Wirkung.



Weiterhin sprechen gegen eine solche Versuche, die weiter unten mitgetheilt werden, und die eine Annahme wachsender Empfindlichkeit zurückweisen. Auch das klinische Verhalten spricht insofern dagegen, als die Versuchsthiere bis kurz vor Eintritt des Todes munter waren.

Es ist doch hier an eine andere Möglichkeit zu denken. Es liegt nahe, anzunehmen, dass das durch die Hitze veränderte Eiweiss antigene Eigenschaften gewinnt (Versuche darüber, die nicht in den Rahmen dieser Arbeit gehören, werden Dr. Heyde und ich an anderer Stelle veröffentlichen) und gewissermaassen als körperfremde Substanz aufgefasst werden kann. Das Setzen eines Verbrennungsherdes schafft Bedingungen, die denen ähnlich sind, wie sie durch die einmalige Einverleibung grosser Dosen von artfremdem Serum hervorgerufen werden können. Es kommt zu dauernder Resorption des veränderten Eiweisses und zur Sensibilisirung des Organismus. Ich bin geneigt, in diesem Spättod der Thiere die Wirkung einer protrahirten anaphylaktischen Vergiftung zu sehen.

II. Excisions- und Transplantationsversuche.

Wie schon oben bei Angabe der Literatur erwähnt, nimmt Weidenfeld das giftige Princip in dem Verbrennungsherde selbst an. Es gelang ihm auch in verschiedenen Fällen durch Abtragen des Herdes, das Leben Verbrannter zu retten oder wenigstens zu verlängern. Ich wiederholte die Versuche Weidenfeld's, ging dabei aber weiter, indem ich ausser den Excisionsversuchen auch noch den in toto excidirten Verbrennungsherd auf ein Thier gleicher Gattung transplantirte. Der Versuch wurde folgendermaassen gemacht: Zunächst wird ein Thier auf dem Rücken rasirt, die rasirte Fläche mit einem glühenden Spatel oder Kolben verbrannt, der Verbrennungsherd mit einer Scheere excidirt und die Wunde durch fortlaufende Naht geschlossen. Alsdann wird einem gesunden Thiere derselben Gattung eine dem Verbrennungsherde entsprechende Fläche excidirt und auf die Wunde der verbrannte Lappen durch Nähte angeheftet. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

Protokoll 22.

15. 6. 10. Abends. Meerschweinchen. Verbrennung.

16. 6. 10. Vorm. Munter. Temperatur 38,1. Excision des Verbrennungsherdes nach 12 Stunden.

17. 6. 10. Vorm. Matt. Temp. 40,7. Abends. Matt. Temp. 38,4.

18. 6. 10. „ „ „ 36,1. „ Sehr matt. Temperatur unter 35. Bald darauf unter starken Krämpfen gestorben.

Section: Hyperämie, kleine flache Erosionen der Magenschleimhaut. Nieren vergrössert.

Urinversuch: 0,5 ccm Urin auf weisse Maus intraperitoneal verimpft. Keine Reaction.

Protokoll 23.

16. 6. 10. Meerschweinchen. Transplantation des Verbrennungsherdes vom Meerschweinchen aus Protokoll 22 nach 12 Stunden. Temperatur vor dem Versuch 37,2.



17. 6. 10. Matt.	Temp. 39,5.	19. 6. 10. Vorm. Zieml. munter.	T. 39,1.
Abends.	„ 39,2.	20. 6. 10. „ Matt.	Temp. 38,2.
18. 6. 10. Vorm. Matt.	„ 38,6.	21. 6. 10. Matt.	„ 37.
Abds. Zieml. munter.	„ 39,4.	22. 6. 10. Todt aufgefunden.	

Section: Hyperämie, vergrösserte Nieren und Nebennieren.

Urinversuch: 1 ccm auf weisse Maus intraperitoneal verimpft. Am nächsten Tage todt aufgefunden.

Protokoll 24.

18. 6. 10. Abends. Meerschweinchen. Verbrennung.
19. 6. 10. Vorm. Ziemlich ruhig. Temp. 37,2. Excision des Verbrennungsherdes nach 12 Stunden. Das Meerschweinchen bleibt bis zum 8. 7. munter. Die Temperatur schwankt zwischen 38,6 und 37,5.
8. 7. 10. Matt. Temperatursturz von 38,2 auf 36,5.
9. 7. 10. Sehr matt. Temp. 35,5. Abends. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie aller Organe. Lungenblutungen, punktförmige Magenblutungen und Erosionen. Nieren vergrössert.

Urinversuch: Negativ.

Protokoll 25.

19. 6. 10. Meerschweinchen. Transplantation des Meerschweinchens aus Protokoll 24 nach 12 Stunden. Das Meerschweinchen bleibt bis zum 27. 6. 10 munter. Die Temperatur schwankt zwischen 39,6 und 38.
27. 6. 10. Abends. Munter. Temp. 38.
28. 6. 10. Vorm. Matt. Temp. 37,1. Abends. 36,5.
29. 6. 10. Vorm. Todt aufgefunden.

Section: Meerschweinchenseuche. Hyperämie.

Urinversuch: 1 ccm Urin auf weisser Maus intraperitoneal verimpft. Krämpfe. Am nächsten Tage todt aufgefunden.

Protokoll 26.

18. 6. 10. Abends. Meerschweinchen. Verbrennung.
19. 6. 10. Vorm. Ziemlich ruhig. Temp. 36,9. Excision des Verbrennungsherdes nach 12 Stunden. Das Thier bleibt bis zum 27. 6. 10 munter. Temp. zwischen 37,6 und 36,5.
27. 6. 10. Abends. Munter. Temp. 38.
28. 6. 10. Vorm. Ziemlich ruhig. Temp. 37.
30. 6. 10. Vorm. Matt. Temp. 36,5. Abends. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie, Magenblutungen und punktförmige Erosionen der Magenschleimhaut. Nieren stark vergrössert.

Protokoll 27.

19. 6. 10. Vorm. Meerschweinchen. Transplantation des Verbrennungsherdes vom Meerschweinchen aus Protokoll 26 nach 12 Stunden. Das Thier bleibt bis zum 13. 7. munter. Keine starken Temperaturschwankungen (38,5—37,3).

Am 7. 7. hat sich der transplantirte verbrannte Lappen total abgestossen. Am 14. 7. 10 wird das Thier ausser Versuch gesetzt.

Protokoll 28.

19. 6. 10. Meerschweinchen. Verbrennung. Excision des verbrannten Herdes nach 1 Stunde 45 Min. Das Thier bleibt über 1 Monat gesund, wird dann ausser Versuch gesetzt.

Urinversuche: In verschiedenen Intervallen negativ.



Protokoll 29.

19. 6. 10. Meerschweinchen. Transplantation des Verbrennungsherdes vom Meerschweinchen aus Protokoll 28 nach 1 Stunde 45 Min. Im Anschluss an die Transplantation sehr matt. Tremor der hinteren Extremitäten.

20. 6. 10. Vorm. Matt. Temp. 39,8.

21. 6. 10. Vorm. Matt. Temp. 36,1.

22. 6. 10. Sehr matt. Temp. unter 35. Abends unter 35. Wird getödtet.

Section: Hyperämie, Magengeschwür, vergrösserte Nieren.

Urinversuch: 1 ccm Urin auf weisse Maus intraperitoneal verimpft. — Krämpfe. Am nächsten Tage todt aufgefunden.

Protokoll 30.

7. 7. 10. Meerschweinchen. Verbrennung ca. 100 qcm. Excision der verbrannten Fläche nach einer Stunde und 40 Min. Das Thier bleibt bis zum 31. 7. 10 munter. Temperaturen zwischen 38,9 und 37,9.

31. 7. 10. Ausser Versuch gesetzt.

Urinversuch: Negativ.

Protokoll 30.

7. 7. 10. Meerschweinchen. Transplantation des Verbrennungsherdes vom Meerschweinchen aus Protokoll 30 nach 1 Stunde und 40 Min.

8. 7. 10. Vorm. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie aller Organe. Lungenblutungen.

Urinversuch: 1 ccm Urin auf weisse Maus verimpft; am nächsten Tage im Krampfzustande todt aufgefunden.

Protokoll 32.

7. 7. 10. Abends. Meerschweinchen. Verbrennung ca. 100 qcm.

8. 7. 10. Vorm. Munter. Temp. 39,1.

9. 7. 10. Vorm. Munter. Temp. 38,6.

Excision des Verbrennungsherdes nach 36 Stunden.

9. 7. 10. Abends. Matt. Temp. 38,1.

10. 7. 10. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie, Lungenblutungen, Magenblutungen und Erosionen der Magenschleimhaut. Nieren stark vergrössert.

Urinversuch: 1 ccm auf weisse Maus verimpft. Mässige, vorübergehende Wirkung. Maus bleibt am Leben.

Protokoll 33.

9. 7. 10. Meerschweinchen. Transplantation des verbrannten Lappens vom Meerschweinchen aus Protokoll 32. Das Tier bleibt bis 22. 7. munter. Temperaturen zwischen 39,8 und 37,7.

22. 7. 10. Vorm. Matt. Temp. 37,2.

23. 7. 10. Vorm. Sehr matt. Temp. 35,7. Abends. Todt aufgefunden.

Section: Starke Hyperämie, Magenblutungen und Erosionen der Magenschleimhaut. Nieren und Nebennieren stark vergrössert. Der transplantirte Lappen fest angewachsen.

Urinversuch: 1 ccm Urin intraperitonal auf weisse Maus verimpft. — Krämpfe. Am 2. Tage gestorben.

Protokoll 34.

25. 1. 11. Meerschweinchen. Verbrennung und sofortige Excision des Verbrennungsherdes. Das Thier ist nach dem Versuch matt. Die Mattigkeit nimmt in den nächsten Tagen zu. Die Temperatur steigt.



31. 1. 11. Sehr matt. Temp. 40.
1. 2. 11. Sehr matt. Zuckungen des ganzen Körpers, Durchfall. Temp. 37,4.
2. 2. 11. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie.

Urinversuch: Negativ.

Protokoll 35.

25. 1. 11. Meerschweinchen. Transplantation des Verbrennungsherdes vom Meerschweinchen aus Protokoll 34 sofort. Zunehmende Mattigkeit bis zum Tode. Keine Temperatursteigerung oder Sturz zu bemerken gewesen.
28. 1. 11. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie aller Organe. Lungenblutungen. Ulcera der Magenschleimhaut.

Urinversuch: 1 ccm Urin intraperitoneal auf weisse Maus verimpft. — Starke Krämpfe. Am nächsten Tage todt aufgefunden.

Protokoll 36.

4. 2. 11. Meerschweinchen. Verbrennung. Bis zum 8. 2. 11 munter.
8. 2. 11. Excision der verbrannten Fläche nach 4mal 24 Stunden. Temperatur vor der Excision 38,5.

9. 2. 11. Unruhig. Temp. 40,4.
10. 2. 11. " " 40,5.
12. 2. 11. Matt. " 39,5.
14. 2. 11. " " 39.
15. 2. 11. Matt. Temp. 38.
16. 2. 11. " " 37,9.
17. 2. 11. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie. Magenblutungen.

Urinversuch: 1 ccm Urin intraperitoneal auf weisse Maus verimpft. — Matt. Am 2. Tage todt aufgefunden.

Protokoll 37.

8. 2. 11. Meerschweinchen. Transplantation des Verbrennungsherdes vom Meerschweinchen aus Protokoll 36. Nach 4mal 24 Stunden. Das Thier bleibt am Leben. Erleidet keine bedeutenden Temperaturschwankungen. Der transplantierte Herd stösst sich allmählich ab. Am 4. 3. 11 wird das Meerschweinchen ausser Versuch gesetzt.

Urinversuche: Negativ.

Protokoll 38.

4. 2. 11. Meerschweinchen. Verbrennung. Bis zum 9. 2. 11 munter.
9. 2. 11. Temperatur 38,9. Excision des Verbrennungsherdes nach 5mal 24 Stunden.

10. 2. 11. Munter. Temp. 39,6.
11. 2. 11. " " 39,7.
12. 2. 11. " " 39,7.
14. 2. 11. Unruhig. " 40,0.
15. 2. 11. Matt. Temp. 38,6.
16. 2. 11. " " 37,8.
17. 2. 11. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie und Magenblutungen.

Urinversuch: Am 11. 2. 11 1 ccm Urin intraperitoneal auf weisse Maus verimpft. — Zuckungen. Am nächsten Tage todt aufgefunden.

Protokoll 39.

9. 2. 11. Meerschweinchen. Transplantation des Verbrennungsherdes vom Meerschweinschen aus Protokoll 38 nach 5mal 24 Stunden. Das Thier bleibt am Leben, wird am 4. 3. 11 ausser Versuch gesetzt.

Urinversuch: Negativ.



Protokoll 40.

16. 3. 11. Meerschweinchen. Verbrennung. Excision der verbrannten Fläche nach 30 Minuten. Das Thier bleibt am Leben. Die Temperaturen steigen anfangs auf 40 und darüber, gehen dann aber allmählich zur Norm zurück. Am 16. 4. 11 ausser Versuch gesetzt.

Urinversuche: Negativ.

Protokoll 41.

16. 3. 11. Meerschweinchen. Transplantation des Verbrennungsherdes vom Meerschweinchen aus Protokoll 40 nach 30 Minuten.

17. 3. 11. Todt aufgefunden.

Section: Hyperämie.

Urinversuch: 1 ccm auf weisse Maus verimpft. — Krämpfe. Am nächsten Tage todt aufgefunden.

Protokoll 42.

16. 3. 11. Meerschweinchen. Verbrennung. Excision der verbrannten Fläche nach 50 Min. Das Thier bleibt am Leben.

16. 4. 11. Ausser Versuch gesetzt.

Urinversuche: Negativ.

Protokoll 43.

16. 3. 11. Meerschweinchen. Transplantation des Verbrennungsherdes vom Meerschweinchen aus Protokoll 42 nach 50 Min. Temp. vor dem Versuch 38,7.

17. 3. 11. Ziemlich ruhig. Temp. 39,7.

18. 3. 11. Matt. Temp. 39,1.

19. 3. 11. Matt. Temp. 37,4.

20. 3. 11. Sehr matt, reagirt nicht auf Berührung. Temperatur unter 35. Kurz darauf gestorben.

Section: Hyperämie.

Urinversuch: 1 ccm intraperitoneal auf weisse Maus verimpft. — Krämpfe. Am nächsten Tage todt aufgefunden.

Bei denselben Versuchen an Ratten ist leider eine ganze Serie nicht einwandfrei, da die Thiere, wie bei der Section sich zeigte, Lungenabscesse hatten. Die noch einwandfreien Versuche sind folgende.

Die verbrannte Fläche beträgt durchschnittlich 10 qcm.

Protokoll 44.

25. 6. 10. Ratte. Verbrennung. Nach $^3/_4$ Stunden Excision des Verbrennungsherdes. Das Thier bleibt über einen Monat am Leben. Wird dann ausser Versuch gesetzt.

Protokoll 45.

25. 6. 10. Ratte. Transplantation eines Verbrennungsherdes nach 60 Stunden. Ohne erhebliche Krankheitserscheinungen stirbt die Ratte plötzlich am 23. 7. 10, also nach 28 Tagen.

Section: Hyperämie, Magenblutungen und Ulcerationen.

Protokoll 46.

27. 6. 10. Ratte. Transplantation eines Verbrennungsherdes nach 2mal 24 Stunden. Das Thier bleibt über einen Monat gesund und wird ausser Versuch gesetzt.

Protokoll 47.

2. 7. 10. Ratte. Verbrennung und sofortige Excision des Verbrennungsherdes. Das Thier wird nach einem Monat ausser Versuch gesetzt.



Protokoll 48.

2. 7. 10. Ratte. Transplantation des Verbrennungsherdes von Ratte aus Protokoll 47 sofort. Das Thier bleibt bis zum 8. 7. 10 munter.

9. 7. 10. Vorm. Matt. Die Mattigkeit nimmt im Laufe des Tages zu. Exitus am Abend desselben Tages.

Section: Hyperämie, mässige Lungen- und Magenblutungen. Der Lappen fest angewachsen.

Protokoll 49.

2. 7. 10. Ratte. Verbrennung und Excision des Verbrennungsherdes nach $1^1/_2$ Std. Das Thier bleibt gesund und wird am 8. 8. ausser Versuch gesetzt.

Protokoll 50.

2. 7. 10. Ratte. Transplantation von Ratte aus Protokoll 49 nach $1^1/_2$ Stunden. Bleibt bis zum 18. 7. 10 munter.

19. 7. 10. Magert stark ab. Matt.

20. 7. 10. Die Mattigkeit nimmt zu.

21. 7. 10. Exitus.

Section: Hyperämie, Magenblutungen, Ulcerationen. Der Lappen fest angewachsen.

Protokoll 51.

2. 7. 10. Ratte. Verbrennung.

7. 7. 10. Excision des Verbrennungsherdes nach 5mal 24 Stunden. Bleibt über einen Monat gesund, wird am 8. 8. ausser Versuch gesetzt.

Protokoll 52.

7. 7. 10. Ratte. Transplantation des Verbrennungsherdes von Ratte aus Protokoll 51 nach 5mal 24 Stunden. Bleibt über einen Monat gesund.

25. 7. 10. Der transplantirte Lappen hat sich abgelöst.

8. 8. 10. Ausser Versuch gesetzt.

Protokoll 53.

2. 7. 10. Ratte. Verbrennung.

9. 7. 10. Excision des Verbennungsherdes nach 7 mal 24 Stunden. Bleibt bis zum 8. 8. 11 munter. Wird ausser Versuch gesetzt.

Protokoll 54.

9. 7. 10. Ratte. Transplantation des Verbrennungsherdes von Ratte aus Protokoll 53 nach 7 mal 24 Stunden.

14. 7. 10. Nach vorhergehendem Wohlbefinden plötzlicher Tod.

Section: Es erwies sich, dass die Ratte schwanger war.

Befund: Sehr starke Blutungen in Eihäuten. Sonst keine Veränderungen.

Protokoll 55.

9. 7. 10. Abends: Ratte. Verbrennung.

16. 7. 10. Excision des Verbrennungsherdes nach 6 mal 24 Stunden. Bleibt einen Monat gesund. Wird ausser Versuch gesetzt.

Protokoll 56.

16. 7. 10. Ratte. Transplantation des Verbrennungsherdes von Ratte aus Protokoll 55 nach 6 mal 24 Stunden. Wird nach einem Monat ausser Versuch gesetzt.

Protokoll 57.

16. 7. 10. Ratte. Transplantation des Verbrennungsherdes nach 45 Min.

20. 7. 10. Plötzlicher Tod.

Section: Hyperämie, Lungenblutungen, Defecte der Magenschleimhaut.



Protokoll 58.

16. 7. 10. Ratte. Transplantation eines Verbrennungsherdes nach $11^1/_2$ Stunde. Das Thier bleibt bis zum 30. 7. 10 gesund. Am 31. 7. 10 plötzlich gestorben.

Section: Starke Hyperämie, Lungenblutungen, kleine punktförmige Blutungen und Erosionen in der Magenschleimhaut.

Wie aus den Protokollen zu ersehen ist, hat sich die Annahme Weidenfeld's nnd Wertheim's insofern vollkommen bestätigt, als es gelang, die Componenten des Giftes durch Lappenaustausch zu übertragen. Auch mir ist es gelungen, durch frühzeitige bis zu 2 stündiger Excision des gesammten Verbrennungsherdes die Thiere am Leben zu erhalten. Die nach 12 Stunden erfolgte Excision kann dagegen nicht mehr lebensrettend wirken, jedoch ist dadurch eine bedeutend verlängerte Lebensdauer zu erzielen gewesen. Bei Betrachtung des verbrannten Lappens kann man 2 Zonen unterscheiden. Die eine durch die Verbrennung bis zur Subcutis abgetödtet, die andere noch lebensfähig, gewöhnlich stark hyperämisch. Trotzdem die zweite, noch lebensfähige Schicht, bis zu einem gewissen Grade auch alterirt ist, so zeigt sie doch schon nach ganz kurzer Zeit bei Transplantaten primäre Verklebungen und Gefässbildungen.

Wenn die Excisionsversuche an und für sich schon genügend beweisend dafür sind, dass das giftige Princip zunächst im verbrannten Lappen selbst zu suchen ist, so bestätigen die Transplantationsversuche mit grosser Wahrscheinlichkeit diese Annahme. Der Defect an sich oder die Transplantation normalen Gewebes macht keine Erscheinungen. Die Thiere mit transplantirten Verbrennungsherden dagegen starben unter denselben Erscheinungen, als wenn sie selbst verbrannt wären. Aus der Schnelligkeit, mit der diese Resorption aus Transplantaten erfolgen kann, ist mit Wahrscheinlichkeit zu schliessen, dass aus dem transplantirten Lappen eine Resorption primär toxischer Producte stattfindet. Dafür spricht weiter, dass Thiere, die excidirt sind, bei gleich grossen Verbrennungen lange leben, und dass Thiere, die transplantirt sind, im Gegentheil bisweilen sehr rasch krank werden und unter den gleichen Erscheinungen wie primär Verbrannte zu Grunde gehen. Diese giftigen Stoffe entstehen vermuthlich im Herde selbst, aus den Abbauproducten des erhitzten Eiweisses. Pfeiffer hatte sich gegen die Versuche Weidenfeld's gewendet und Helstäd hat ihm beigepflichtet. Ich stimme mit Pfeiffer darin überein, dass das verbrannte Eiweiss selbst nicht giftig ist, glaube aber, dass im Lappen ein localer Abbau dieser Körper stattfindet, so dass es schon zu einer Resorption toxischer Producte aus dem Transplantate selbst kommt. Wir haben in unseren Versuchen keinen Anhaltspunkt dafür gewonnen, dass erst ungiftige Vorstufen in den Kreislauf übertreten müssten.

Die Wirksamkeit des verbrannten Lappens ist keinesfalls immer die gleiche. Am wirksamsten zeigten sich die Lappen, die sofort oder im Laufe der ersten Stunden excidirt und auf ein gesundes Thier transplantirt wurden. Mit der Zeit nimmt die Wirksamkeit des Verbrennungsherdes ab. So ist ein nach 4 mal 24 Stunden excidirter und auf ein



gesundes Thier transplantirter Verbrennungsherd nicht mehr wirksam; das Thier bleibt nach der Transplantation am Leben. Der Lappen vertrocknet und stösst sich mit der Zeit ab.

Auch hier zeigen die Urinversuche genau dasselbe Bild wie bei einfachen Verbrennungen. Urin excidirter Thiere ist um so giftiger, je später der Verbrennungsherd excidirt wurde, bei transplantirten Thieren ist es umgekehrt, da ist der Urin um so wirksamer, je eher der Verbrennungsherd transplantirt wurde.

Auch in dieser Gruppe von Versuchen ist immer die Individualität des einzelnen Thieres im Auge zu behalten. So scheinen Ratten widerstandsfähiger zu sein als Meerschweinchen.

III. Versuche an Parabiosen.

Um zu eruiren, ob ein gesundes Thier durch Vereinigung mit einem derselben Gattung angehörigen Thiere erkranke, und ob die Giftwirkung sich überträgt, habe ich eine Reihe von Versuchen an Parabiosen angestellt. Als Thiere verwendete ich Mäuse, Ratten und Meerschweinchen. Bei den Versuchen hielt ich mich im Grossen und Ganzen an die von Sauerbruch und Heyde angegebene Technik. Zwei Thiere derselben Gattung und gleicher Grösse wurden auf der linken bezw. rechten Seite rasirt, dann in rechter bezw. linker Seitenlage so fixirt, dass die rasirten Flächen dicht an einander zu liegen kamen. Nach Desinfection der rasirten Flächen mit Alkohol wurde in leichter Narkose bei den Thieren an symmetrischen Stellen mit der Scheere ein etwa 3—7 cm langer Längsschnitt der Haut gemacht. Hierauf wurde das Peritoneum beiderseits durch einen 3 cm langen Schnitt gespalten. Sodann vereinigt man durch fortlaufende Naht nach Art der Seit- zu Seit-Anastomose des Darmes die unteren und oberen Wundränder des Peritoneums. Nachdem somit eine Communication beider Bauchhöhlen hergestellt ist, wurden die entsprechenden Hautränder mit einander auch durch fortlaufende Naht vereinigt. Den bei grösseren Thieren nothwendigen Fixirverband habe ich bei Ratten, Mäusen und Meerschweinchen weggelassen. Was die Verbrennung des einen Thieres anbelangt, so kann sie entweder vor oder auch nach der Vereinigung geschehen. Hierzu einige Protokolle.

Protokoll 59.

13. 5. 10. Vereinigung zweier Meerschweinchen.

18. 5. 10. Verbrennung des einen Meerschweinchens auf dem Rücken ca. 70 qcm. Im Anschluss an die Verbrennungen Zuckungen.

19. 5. 10. Vorm. Beide ziemlich matt. Temp. des verbrannten Meerschweinchens 39,4, des Partners 38,3. Abends. Das verbrannte Thier sehr matt. Temp. des verbr. 37,8, des Partners 38,3. 30 Min. darauf Temp. des verbr. 36,7.

20. 5. 10. Vorm. Das verbr. Meerschweinchen todt aufgefunden. Das andere sehr matt. Temp. unter 35. Wird getödtet.

Section: Bei beiden Hyperämien des Magendarmcanals, Blutungen in den Lungen. Beim nicht verbrannten Meerschweinchen Ulcus.

Urinversuche: 1. 1 ccm Urin vom verbrannten Thier auf weisse Maus intraperitoneal verimpft. Starke Streckkrämpfe. Am nächsten Tage Vorm. todt aufgefunden.



2. 1 ccm Urin vom Partner auf weisse Maus verimpft. Starke Streckkrämpfe. Am nächsten Nachmittag gestorben. (Siehe Curve 6.)

Protokoll 60.

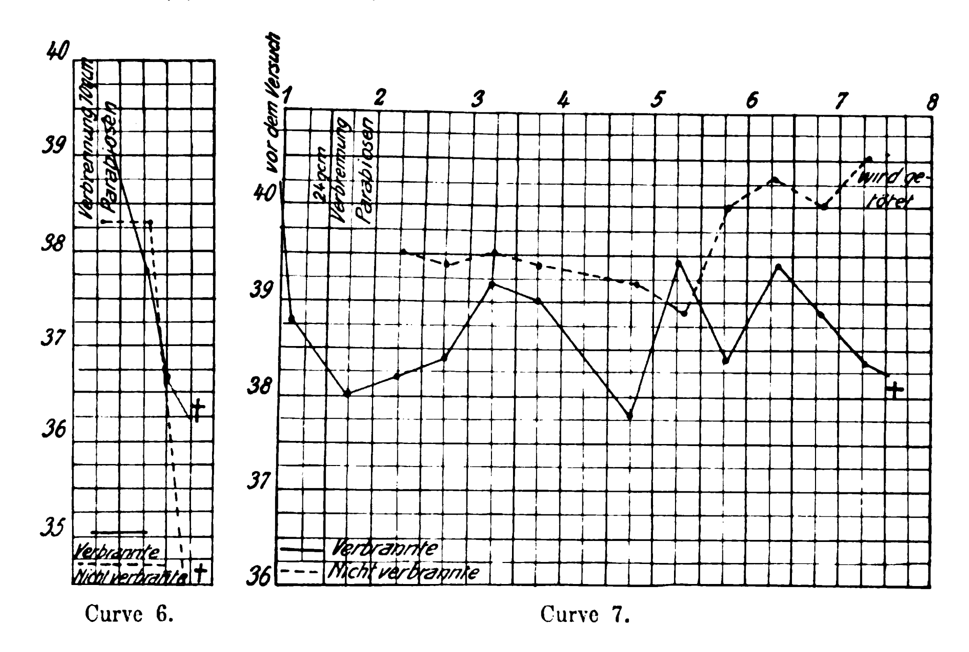
19. 5. 10. Meerschweinchen. Verbrennung ca. 24 qcm. Temp. vor dem Versuch 38,8.

20. 5. 10. Vorm. Munter. Temp. 38. Das Meerschweinchen wird mit einem gesunden Thier vereinigt. Abends. Beide munter. Temp. des verbr. 38,2, des Partners 39,5.

21. 5. 10. Vorm. Beide ziemlich matt. Temp. des verbr. 38,6, des Partners 39,4. Abends. Temp. des verbr. 39,2, des Partners 39,5.

22. 5. 10. Der Partner matter als das verbrannte Thier. Temp. des verbr. 39, des Partners 39,4.

23. 5. 10. Vorm. Temp. des verbr. 37,8, des Partners 39,2. Abends. Temp. des verbr. 39,4, des Partners 38,9.



Curve 6. Curve 7.

24. 5. 10. Vorm. Beide matt. Das nicht verbr. Thier matter. Temp. des verbr. 38,4, des Partners 40. Abends. Beide matt. Temp. des verbr. 39,4, des Partners 40,3.

25. 5. 10. Vorm. Beide matt. Temp. des verbr. 38,9, des Partners 40. Abends. Temp. des verbr. 38,4, des Partners 40,5.

26. 5. 10. Vorm. Das verbrannte Meerschweinchen todt aufgefunden. Das andere sehr matt. Wird getödtet.

Section des nicht verbrannten Thieres: Allgemeine Anämie. Verfettung der Leber. Ausgesprochenes Ulcus. Subepicardiale kleine Blutungen. Milz vergrössert.

Section des verbrannten Thieres: Hyperämie aller Organe. Vergrösserte Nieren. (Siehe Curve 7.)

Protokoll 61.

27. 5. 10. Zwei Meerschweinchen werden mit einander vereinigt. Temp. des zu verbrennenden Thieres 38, des Partners 38,5. Verbrennung des einen Meerschweinchens ca. 40 qcm.

28. 5. 10. Vorm. Beide ziemlich munter. Temp. des verbr. Thieres 37,5, des Partners 36,5. Abends. Beide matt. Temp. des verbr. 37,5, des Partners 35,5.

29. 5. 10. Vorm. Das nicht verbrannte Meerschweinchen beim Temperaturmessen gestorben (unter 35). Temp. des verbr. 37,7, ist sehr matt, wird getödtet.

Section des nicht verbrannten Meerschweinchens: Mässige Hyperämie des Magen-Darmcanals, Nieren vergrössert. Kleine Lungenblutungen.

Section des verbrannten Meerschweinchens: Starke Hyperämie des Magen-Darmcanals, Magengeschwür, vergrösserte Nieren, Lungen, Leber und Nieren hell.

Protokoll 62.

27. 5. 10. Abends. Meerschweinchen. Verbrennung 42 qcm.

28. 5. 10. Vorm. Munter. Temp. 37,1. Wird mit einem gesunden Meerschweinchen vereinigt. Nachm. Beide matt. Temp. des verbr. 35, des Partners 36,4. Abends. Beide matt. Temp. des verbr. unter 35, des Partners 37,8.

29. 5. 10. Vorm. Beide sehr matt. Temperatur bei beiden unter 35. Haben starke Zuckungen, kurz darauf das verbrannte Thier gestorben, das andere wird getödtet.

Section: Bei beiden starke Hyperämie der Bauchorgane. Beim verbrannten Thier Lungenblutungen.

Urinversuche: 1. 1 ccm Urin vom verbrannten Meerschweinchen auf weisse Maus verimpft. Krämpfe. Im Laufe desselben Tages noch gestorben.

2. 1 ccm Urin vom Partner auf weisse Maus verimpft. Krämpfe. Am nächsten Tage todt aufgefunden.

Protokoll 63.

27. 5. 10. Abends. Meerschweinchen. Verbrennung ca. 30 qcm.

28. 5. 10. Vorm. Munter. Temp. 36,8. Wird mit einem gesunden Meerschweinchen vereinigt. Nachm. Beide ziemlich matt. Temperatur des verbr. 36,2, des Partners 36,4.

28. 5. 10. Abends. Beide sehr matt. Temp. des verbr. 35,8, des Partners 36,5.

29. 5. 10. Vorm. Beide sehr matt, starke Zuckungen. Temp. bei beiden unter 35. Abends. Beide todt aufgefunden.

Section: Starke Hyperämie bei beiden. Beim verbrannten Thiere Lungenblutungen.

Protokoll 64.

19. 6. 10. Vorm. Meerschweinchen. Verbrennung ca. 35 qcm.

20. 6. 10. Vorm. Munter. Temp. 38,8. Wird mit einem gesunden Meerschweinchen vereinigt.

22. 6. 10. Beide ziemlich munter. Temp. des verbr. 39, des Partners 39,2.

23. 6. 10. Vorm. Das nicht verbrannte Thier matt. Temperatur des verbr. 39,2, des Partners 39,6. Abends. Beide matt. Temp. des verbr. 40,4, des Partners 39,1.

24. 6. 10. Das nichtverbrannte Meerschweinchen todt aufgefunden. Das verbrannte Meerschweinchen sehr matt. Temp. unter 35. Wird getödtet.

Section: Bei beiden Hyperämie aller Organe.

Protokoll 65.

21. 5. 10. Ratte. Verbrennung ca. 24 qcm.

22. 5. 10. Matt.

23. 5. 10. Vereinigung mit einer gesunden Ratte.

24. 5. 10. Beide matt. Bleiben bis zum 27. 5. 10 in demselben Zustande, erholen sich dann wieder und bleiben bis zum Tode munter.

30. 5. 10. Abends. Beide todt aufgefunden.

Section: Hyperämie aller Organe und kleine Ulceration der Magenschleimhaut.

Urinversuche beider Thiere positiv.



Protokoll 66.

21. 5. 10. Ratte. Verbrennung von 24 qcm.
22. 5. 10. Ziemlich matt.
23. 5. 10. Vereinigung mit einer gesunden Ratte.
24. 5. 10. Beide matt. Die Mattigkeit nimmt immer zu.
27. 5. 10. Die nicht verbrannte Ratte todt aufgefunden. Die verbrannte Ratte wird getödtet.

Section der nicht verbrannten Ratte: Hyperämie des Magen-Darmcanals, Lungenblutungen, Magengeschwür. Milz stark vergrössert.

Section der verbrannten Ratte: Hyperämie des Magen-Darmcanals, Herz und Nieren vergrössert. Milz normal. Urinversuche positiv.

Protokoll 67.

25. 5. 10. Abends. Ratte. Verbrennung ca. 26 qcm.
26. 5. 10. Vorm. Matt.
27. 5. 10. Vorm. Munter.
28. 5. 10. Vorm. Munter. Nachm. Vereinigung mit einer gesunden Ratte. Abends. Beide munter, bleiben in diesem Zustande bis zum 30. 5. 10.
31. 5. 10. Beide ziemlich matt. Die Mattigkeit nimmt mit den Tagen zu.
3. 6. 10. Beide Thiere todt aufgefunden.

Section: Hyperämie aller Organe und Ulcerationen der Magenschleimhaut.
Urinversuche beider Thiere positiv.

Protokoll 68.

30. 5. 10. Ratte. Verbrennung ca. 45 qcm.
31. 5. 10. Munter.
1. 6. 10. Wird mit einer gesunden Ratte vereinigt nach 36 Stunden.
2. 6. 10. Beide munter, bleiben bis zum 10. 6. 10 gesund. Die verbrannte Ratte magert stark ab.
11. 6. 10. Beide ziemlich matt, werden von einander getrennt. Kurz nach der Trennung stirbt die verbrannte Ratte.

Section: Hyperämie und Magengeschwüre.

11. 6. 10. Die nicht verbrannte getrennte Ratte wird mit einer gesunden Ratte wieder vereinigt.
12. 6. 10. Beide todt aufgefunden.

Section: Bei der wieder vereinigten Ratte Hyperämie und angedeutete Magenblutungen. Bei der anderen keine Veränderungen.

Protokoll 69.

15. 6. 10. Vereinigung zweier Ratten.
18. 6. 10. Verbrennung einer Ratte ca. 30 qcm.
19. 6. 10. Beide ziemlich munter.
20. 6. 10. Beide todt aufgefunden.

Section der verbrannten Ratte: Hyperämie, Magenblutungen, Erosionen der Magenschleimhaut, Nieren und Milz vergrössert.

Section der nicht verbrannten Ratte: Starke Hyperämie, Magen- und Lungenblutungen. Milz vergrössert.

Protokoll 70.

4. 2. 11. Ratte. Verbrennung 25 qcm.
7. 2. 11. Munter. Vereinigung mit einer gesunden Ratte nach dreimal 24 Stunden. Bis zum 15. 2. 11 beide munter.
17. 2. 11. Beide matt.
18. 2. 11. Beide todt aufgefunden.



Section der verbrannten Ratte: Starke Hyperämie aller Organe. Lungen- und Magenblutungen. Kleine Ulcerationen der Magenschleimhaut.

Section der nicht verbrannten Ratte: Mässige Hyperämie und vereinzelte Schleimhautblutungen des Magens.

Protokoll 71.

7. 2. 11. Ratte. Verbrennung 25 qcm. Bis zum 12. 2. 11 munter.
12. 2. 11. Vereinigung mit einer gesunden Ratte nach 5mal 24 Stunden.
13. 2. 11. Die verbrannte Ratte matt.
14. 2. 11. Die verbrannte Ratte gestorben. Die andere sehr matt, wird getödtet.

Section der verbrannten Ratte: Hyperämie aller Organe, Blutungen und vereinzelte Erosionen der Magenschleimhaut.

Section der nicht verbrannten Ratte: Mässige Hyperämie, punktförmige Blutungen der Magenschleimhaut.

Protokoll 72.

7. 4. 10. Vereinigung zweier Mäuse.
18. 4. 10. Verbrennung der einen Maus auf dem Rücken ca. 4 qcm. (Parabiose 11 Tage).
19. 4. 10. Die verbrannte Maus gestorben. Die andere schläfrig, frisst nicht, wird von der todten Maus getrennt.
20. 4. 10. Auch todt aufgefunden.

Section: Bei der verbrannten Maus Hyperämie der Bauchorgane, bei der anderen nichts Bemerkenswerthes.

Protokoll 73.

7. 4. 10. Vereinigung zweier weisser Mäuse.
18. 4. 10. Verbrennung der einen Maus auf dem Rücken ca. 4 qcm. (Parabiose 11 Tage.)
19. 4. 10. Vorm. Beide Mäuse krank. Apathisch, fressen nicht, die verbrannte etwas lebhafter. Abends. Beide gestorben.

Section: Wie im Protokoll 72.

Protokoll 74.

19. 4. 10. Vereinigung zweier Mäuse.
28. 4. 10. Abends. Verbrennung einer Maus auf dem Rücken 4 qcm.
29. 4. 10. Vorm. Die verbrannte Maus todt aufgefunden, die andere sehr matt, wird von der todten Maus getrennt. Stirbt am Abend desselben Tages.

Section: Bei der verbrannten Maus auffallende Blässe sämtlicher Organe, bei der anderen nichts Bemerkenswerthes.

Dass es sich bei Parabioseversuche um eine Uebertragung von Giftstoffen von dem verbrannten Thier auf den Partner und nicht um eine Reflexwirkung handle, geht daraus hervor, dass in den meisten Versuchen das geschädigte Thier erst zu einer Zeit mit dem Partner vereinigt wurde, wo die Blutveränderungen schon abgeklungen waren. Man könnte nun immerhin denken, dass die vorübergehenden Blutveränderungen eine Schädigung der inneren Organe hervorrufen. Dieser Einwand war bisher nicht ganz zu widerlegen, da man ja die Blutveränderungen nicht gänzlich ausschliessen konnte. Durch die Parabiose fällt diese Complication weg. Wir sehen vielmehr, dass die Giftwirkung selbst dann noch stattfindet, wenn die Blutveränderungen abgelaufen sind. Einen weiteren Beweis dafür, dass es wirklich Giftstoffe sind, die mit dem Lymph- oder Blutstrom übertragen werden, liefert uns die Thatsache, dass der



Urin des Partners dieselben giftigen Eigenschaften besitzt, wie der Verbrennungsharn.

Das klinische Bild ist das bei Verbrennungen übliche: Nach mehr oder minder langer Zeit werden die Thiere matt. Die Mattigkeit nimmt ständig zu, die Thiere fressen nicht, magern stark ab, haben struppiges Haar, reagiren auf äussere Reize nicht oder kaum und sterben schliesslich unter starkem Temperatursturz meistens ohne Krampferscheinungen. Es erweitern diese Versuche diejenigen Pfeiffer's, da es mir in seltenen Fällen gelang, das wirksame Princip auf Thiere gleicher Species zu übertragen. Dabei ist zu bemerken, dass das in Parabiose lebende verbrannte Thier seine Schädigung besser und länger verträgt, als ein verbranntes Einzelthier. Diese Erscheinung erlaubt den Schluss einer Compensation durch das nicht verbrannte Thier. In der Regel geht das verbrannte Thier zuerst zu Grunde, nicht selten jedoch konnte man beobachten, dass der Partner als erster erkrankte und dann auch vor dem geschädigten Thiere einging. Die Sectionen waren im Allgemeinen wie sonst bei Verbrennungen.

IV. Trennungsversuche.

Nachdem nun die Uebertragung des Verbrennungsgiftes von einem Thier auf das andere durch Vereinigung ermittelt ist, ist es von Interesse zu wissen, von welchem Zeitpunkt an, diese Resorption des Giftes beginnt oder bezw. ob durch rechtzeitige Trennung der beiden zusammenlebenden Thiere der Partner am Leben zu erhalten ist. — Dabei machte ich die Trennungsversuche an zweierlei verschiedenen Parabiose-Arten:

1. an Thieren, die bloss durch Hautmuskelnaht vereinigt waren, und
2. an Thieren mit Bauchhöhlencommunication. Als die dazu geeignetsten Thiere wählte ich Ratten, da Meerschweinchen die wiederholte Narkose und den relativ grossen Eingriff schlecht vertrugen.

Hierzu folgende Protokolle:

Protokoll 75.

24. 1. 11. Vereinigung zweier Ratten (Hautmuskelnaht). Verbrennung des einen Thieres ca. 14 qcm.

25. 1. 11. Beide munter. Trennung nach 24 Std. Bis zum 3. 2. 11 beide Thiere munter.

3. 2. 11. Die verbrannte Ratte stark abgemagert, todt aufgefunden. Der Partner bleibt munter und wird am 10. 2. 11 ausser Versuch gesetzt.

Section des verbrannten Thieres: Hyperämie, Magenschleimhautblutungen und kleine Erosionen.

Protokoll 76.

21. 1. 11. Vereinigung zweier Ratten (Hautmuskelnaht). Verbrennung des einen Thieres ca. 14 qcm.

22. 1. 11. Beide munter.

23. 1. 11. Trennung nach 2mal 24 Std. Bis zum

27. 1. 11. beide Ratten munter.

27. 1. 11. Die verbrannte Ratte todt aufgefunden. Der Partner bleibt munter. Wird am 15. 2. 11 ausser Versuch gesetzt.

Section: Hyperämie des Magen-Darmcanals, Lungenblutungen und Erosionen der Magenschleimhaut.



Protokoll 77.

21. 1. 11. Vereinigung zweier Ratten (Hautmuskelnaht). Verbrennung des einen Thieres ca. 14 qcm.
22. 1. 11. Beide munter.
23. 1. 11. Beide munter.
24. 1. 11. Trennung nach 3mal 24 Std.
25. 1. 11. Beide munter.
26. 1. 11. Die verbrannte Ratte matt.
27. 1. 11. Die verbrannte Ratte todt aufgefunden. Der Partner bleibt gesund und wird am 15. 2. 11 ausser Versuch gesetzt.

Section: Hyperämie, Magenblutungen.

Protokoll 78.

21. 1. 11. Vereinigung zweier Ratten (Hautmuskelnaht). Verbrennung des einen Thieres ca. 14 qcm. Bis zum 25. 1. 11 beide munter.
25. 1. 11. Trennung nach 4mal 24 Std.
26. 1. 11. Beide muntor.
27. 1. 11. Die verbrannte Ratte matt.
28. 1. 11. Todt aufgefunden. Der Partner matt, erholt sich aber mit der Zeit und wird am 15. 2. 11 ausser Versuch gesetzt.

Section: Hyperämie, Lungen- und Schleimhautblutungen.

Protokoll 79.

21. 1. 11. Vereinigung zweier Ratten (Hautmuskelnaht). Verbrennung des einen Thieres ca. 14 qcm. Bis zum 26. 1. 11 beide munter.
26. 1. 11. Trennung nach 5mal 24 Std.
27. 1. 11. Beide munter.
28. 1. 11. Die verbrannte Ratte abgemagert und matt. Der Partner munter.
29. 1. 11. Das verbrannte Thier todt aufgefunden.

Section: Hyperämie, Magenschleimhautblutungen und Erosionen.

30. 1. 11. Der Partner munter. Bleibt bis zum 3. 2. 11 gesund.
3. 2. 11. Plötzlicher Tod.

Section: Hyperämie aller Organe.

Protokoll 80.

23. 1. 11. Peritoneale Vereinigung zweier Ratten. Verbrennung eines Thieres ca. 14 qcm.
24. 1. 11. Die verbrannte Ratte ziemlich matt. Trennung der Thiere nach 24 Std.
25. 1. 11. Die verbrannte Ratte todt aufgefunden.

Section: Hyperämie der Brust- und Bauchorgane. Der Partner matt.

26. 1. 11. Der Partner auch gestorben.

Section: Mässige Hyperämie des Magen-Darmcanals.

Protokoll 81.

27. 7. 10. Peritoneale Vereinigung zweier Ratten. Verbrennung des einen Thieres ca. 14 qcm.
28. 7. 10. Vormittags beide munter. Abends Trennung der Thiere nach 30 Std.
29. 7. 10. Beide munter.
30. 7. 10. Die verbrannte Ratte munter. Der Partner matt, hat Zuckungen.
31. 7. 10. Die verbrannte Ratte munter. Der Partner sehr matt. Starker Tremor des ganzen Körpers.
1. 8. 10. Der Partner todt aufgefunden.

Section: Hyperämie und punktförmige Magenschleimhautblutungen. Die verbrannte Ratte munter.



2. 8. 10. Die verbrannte Ratte abgemagert, aber munter.
3. 8. 10. Derselbe Befund.
4. 8. 10. Etwas matt.
5. 8. 10. Todt aufgefunden.
Section: Hyperämie aller Organe, Magenblutungen und Erosionen.

Protokoll 82.

23. 1. 11. Peritoneale Vereinigung zweier Ratten. Verbrennung des einen Thieres ca. 14 qcm.
24. 1. 11. Die verbrannte Ratte etwas matter als der Partner.
25. 1. 11. Derselbe Zustand. Trennung der Thiere nach 2mal 24 Std.
26. 1. 11. Die verbrannte Ratte tot aufgefunden, der Partner matt.
Section: Hyperämie, punktförmige Lungen- und Magenblutungen.
27. 1. 11. Partner tot aufgefunden.
Section: Hyperämie aller Organe.

Protokoll 83.

23. 1. 11. Peritoneale Vereinigung zweier Ratten. Verbrennung des einen Thieres ca. 14 qcm.
24. 1. 11. Die Thiere sind munter.
25. 1. 11. Beide matt. Die verbrannte matter.
26. 1. 11. Derselbe Zusand. Trennung der Ratten nach 3mal 24 Std.
27. 1. 11. Die verbrannte Ratte todt aufgefunden. Der Partner hat sich erholt und ist munter.
Section: Hyperämie, kleine Erosionen der Magenschleimhaut.
28. 1. 11. Partner munter.
29. 1. 11. Etwas apathisch.
30. 1. 11. Matt.
31. 1. 11. Todt aufgefunden.
Section: Hyperämie aller Organe, Lungen- und Magenschleimhautblutungen.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, besteht in der Uebertragbarkeit des fraglichen Verbrennungsgiftes ein grosser Unterschied, und zwar ist die Uebertragung bei peritonealvereinigten Thieren viel intensiver als bei denjenigen blos mit Hautmuskelnaht. So ist es mir bei Hautmuskelparabiosen gelungen, noch nach 4mal 24stündigem Bestehen der Parabiose, durch eine Trennung der Thiere, den Partner am Leben zu erhalten, dagegen ist bei Parabiosen mit Peritonealvereinigung eine Trennung schon nach 24 Std. nicht mehr lebensrettend für den Partner. Es geht aus diesen Versuchen hervor, wie rasch die Verbreitung des Giftes im Gesammtorganismus stattfindet.

Zusammenfassend ist nun zu sagen, dass der direct im Anschlusse an eine Verbrennung eintretende Tod auf einer Shockwirkung beruht. Der Spättod ist dagegen auf eine Vergiftung des Organismus zurückzuführen, und zwar geht die Vergiftung vom Verbrennungsherde aus, in dem sich primär toxische Producte bilden, die dann durch dauernde Resorption eine Sensibilisirung des Organismus zustande bringen und hiermit einen Ueberempfindlichkeitstod hervorrufen.

Am Schlusse meiner Arbeit, die im Laboratorium der chirurgischen Klinik zu Marburg angefertigt wurde, habe ich noch die angenehme Pflicht, Herrn Geh.-Rath Prof. Dr. Friedrich für die Ueberlassung des Materials, sowie Herrn Privatdocenten Dr. Heyde für die Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.



XV.

Die Strömung an den Verzweigungsstellen der Blutbahn.

Ein Beitrag zur Controverse zwischen Th. Christen und A. Müller.

Von

Prof. **R. Thoma** (Heidelberg).

(Mit 6 Abbildungen im Text.)

Die Einwürfe, welche Th. Christen[1]) gegen die von A. Müller[2]) angegebenen Versuchsanordnungen erhoben hat, fussen zum Theil auf dem Nachweise, dass in zwei parallel geschalteten Strombahnen die durch jede Bahn strömenden Mengen nur dann den Widerständen der einzelnen Bahnen umgekehrt proportional gesetzt werden können, wenn die hemmende Kraft der Reibung irgend einer, jedoch nur einer einzigen Potenz der Stromgeschwindigkeit proportional ist. Für Flüssigkeitsströme, welche durch das Gesetz von Hagen (Poiseuille) bestimmt werden, ist diese Bedingung erfüllt, weil hier die Reibung der ersten Potenz der Geschwindigkeit proportional ist. Für den ganzen Stromkreis der menschlichen Blutbahn sollen dagegen, wie Christen ausführt, diese Bedingungen nicht erfüllt sein, weil in den Verzweigungsstellen der arteriellen Bahn Wirbel enthalten seien, in deren Bereich die hemmende Kraft der Reibung höheren Potenzen der Stromgeschwindigkeit proportional zu setzen wäre, während in den unverzweigten Theilen der Strombahn das Gesetz von Hagen und Poiseuille maassgebend sei.

Auf die übrigen, wohl begründeten Einwürfe Christen's will ich nicht eingehen. Dagegen möchte ich darauf hinweisen, dass an den Verzweigungsstellen der menschlichen Blutbahn von Wirbeln, welche die Reibung von höheren Potenzen der Stromgeschwindigkeit abhängig machen, nichts nachweisbar ist. Nirgends findet eine Mischung von Strömen ungleicher Geschwindigkeit statt, welche bekanntlich allein das quadratische Glied der Widerstandsgleichung bedingt. Vielmehr darf man behaupten, dass auch an den Verzweigungsstellen der allgemeine Charakter der Strömung, der für die Internodien[3]) annäherungsweise durch das

1) Christen, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 97. 1909. — Diese Zeitschr. Bd. 7. 1910.

2) A. Müller, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 96. 1909. Bd. 97. 1909.

3) Als Internodien bezeichne ich die zumeist gerade verlaufenden Strecken der Blutbahn, welche zwischen die Verzweigungsstellen eingeschaltet sind.



Gesetz von Hagen und Poiseuille gegeben ist, sich nicht ändert. Ich will versuchen, die Beobachtungen, welche diese Behauptung beweisen, hier kurz zusammenzustellen, weil sie für das Verständniss des Kreislaufes von erheblicher Bedeutung sind.

An den Verzweigungsstellen, wie an den Internodien der kleinen Arterien und Venen und der Capillaren der Säugethiere zeigt das Mikroskop in dem strömenden Blute eine im Wesentlichen zellfreie Randzone, welche den rothen Axialstrom umhüllt. Die Zellen aber, welche in den äussersten Zonen der rothen Axialströme treiben, besitzen bei normalen Strömungsverhältnissen, sowohl in den Verzweigungsstellen als in den Internodien der Stämme und Zweige überall eine bestimmte, charakteristische Geschwindigkeit. Diese Geschwindigkeit der äussersten Zonen des rothen Axialstromes ist in allen, der mikroskopischen Untersuchung zugängigen Arterien des Aortensystems gleich gross. In den zugehörigen Venen ist die charakteristische Geschwindigkeit erheblich geringer, indessen überall von gleicher Grösse. Ebenso ist die Geschwindigkeit der Randströme der Capillaren im Bereiche jedes einzelnen Organes constant, wenn sie auch in verschiedenen Organen erhebliche, charakteristische Unterschiede aufweist.

Diese Thatsachen, welche durch die directe mikroskopische Beobachtung, jedoch allerdings nur mit einem mässigen Grade von Genauigkeit festgestellt werden können, sind nach der von mir aufgestellten histomechanischen Theorie Folge des Umstandes, dass die Gewebe, welche die Endothelwand der Blutbahn umgeben, das Wachsthum der Gefässwand in ungleicher Weise beeinflussen. Ihren Ausdruck findet diese Beeinflussung in den vier, von mir[1]) aufgestellten histomechanischen Gesetzen. Letztere aber führen zu dem Schlusse, dass für jede Gefässbahn die Durchflussmenge für jedes Entwicklungsstadium des Gesammtorganismus gegeben ist, durch bestimmte, in meiner Histomechanik genauer besprochene Bedingungen, welche unter dem Begriffe des Blutbedürfnisses der von dem Gefässe versorgten Gewebsterritorien zusammengefasst werden können.

Bei dem Wachsthum wird sodann jede Blutbahn so lange enger oder weiter, bis bei der gegebenen Durchflussmenge die Randzonen des Stromes die oben genannte charakteristische Geschwindigkeit erreicht haben. Dies ist das Ergebniss meiner sehr ausgedehnten Untersuchungen[2]). Es erklärt alle genauer bekannten Erscheinungen der Blutströmung unter normalen und unter pathologischen Bedingungen. Zugleich aber findet die oben erwähnte Wahrnehmung, dass in dem Stamme, in der Verzweigungsstelle und in den zugehörigen Aesten jeder Verzweigung die Randströme überall die gleiche Geschwindigkeit besitzen,

1) R. Thoma, Untersuchungen über die Histogenese und Histomechanik des Gefässsystems. Stuttgart 1893. — Die Viscosität des Blutes und seine Strömung im Arteriensystem. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 99. 1910. — Ueber die Histomechanik des Gefässsystems und die Pathologie der Angiosklerose. Virchows Arch. Bd. 204. 1911.

2) Diese Untersuchungen finden sich zusammengestellt in meinen soeben genannten Arbeiten.



ihre principielle Begründung und zugleich eine umfassende Bestätigung durch zahlreiche andere anatomische, experimentelle und klinische Erfahrungen.

Ungeachtet der Constanz der Geschwindigkeit der Randzonen in jedem einzelnen der oben genannten Gefässgebiete besitzen die axialen Stromtheile in den Stämmen und Zweigen ungleiche Geschwindigkeiten. Es geht dies aus dem Umstande hervor, dass der Querschnitt der Lichtung der Gefässstämme regelmässig einen etwas kleineren Flächeninhalt aufweist als die Summe der Querschnitte der zugehörigen Zweige. Ausserdem sind auch die Geschwindigkeiten der einzelnen Stromfäden an den verschiedenen Stellen jedes Gefässquerschnittes verschieden. Sieht man indessen ab von den pulsatorischen Beschleunigungen des arteriellen Blutstromes und von gewissen, durch die wechselnde Function der Organe bedingten Aenderungen der Gefässweite und der Durchflussmengen, so ist, wie die Beobachtung zeigt, für jeden Punkt in der Lichtung der Internodien und der Verzweigungsstellen der Blutbahn die Stromgeschwindigkeit nach Grösse und Richtung stationär. Nirgends kann man eine Mischung verschieden schnell laufender Flüssigkeitstheile wahrnehmen. Auf allen Querschnitten aller Internodien zeigen benachbarte Stromfäden einen parallelen Verlauf und an den Verzweigungsstellen lässt der Verlauf der nahe bei einander liegenden Stromfäden nur verschwindend kleine, stetig sich ändernde Abweichungen von der Parallelität erkennen.

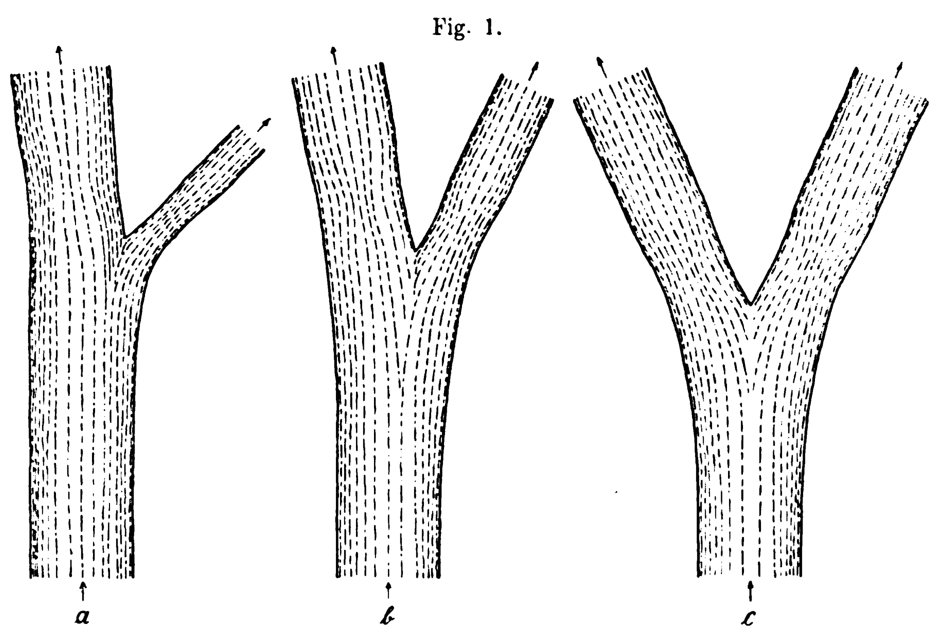
Eine Ausnahme bilden nur die alsbald zu besprechenden Wirbel in den Taschen der Venenklappen. Indessen erhebt man an einer bestimmten Stelle jeder Verzweigung Befunde, welche der soeben aufgestellten Behauptung zu widersprechen scheinen. In der Nähe des Spornes der Theilungsstellen nämlich gewinnt man den Eindruck, dass die Stromfäden benachbarter Stromtheile ganz erhebliche Winkel mit einander bilden (Fig. 1). Doch beruht dieser Eindruck auf einer Täuschung. In den glashellen Geweben des lebenden Thieres kann man die Innenfläche der Gefässwand nur im Profilbild unmittelbar wahrnehmen. Mit Hülfe der Stellschraube des Mikroskoptubus ist indessen die Gestalt der strömenden Blutsäule und damit auch der Verlauf der Gefässinnenfläche genau festzustellen. Sodann überzeugt man sich, dass die divergenten Stromfäden überall von einander geschieden werden durch den Sporn der Theilungsstelle oder durch den rundlichen Wulst, welcher aus dem Sporne der Theilungsstelle hervorgeht und sich an der Innenfläche des Gefässstammes eine Strecke weit stromauf zieht. Innerhalb der strömenden Flüssigkeitsmasse dagegen sind auch in der Nähe des Spornes der Theilungsstellen alle benachbarten Stromfäden einander bis auf verschwindend kleine Werthe genau parallel. Ausserdem sind diese als unendlich klein zu betrachtenden Abweichungen von der Parallelität der Stromfäden durchaus regelmässige und stetige

An den Theilungsstellen der Arterien findet eine Ablenkung des Stammstromes in zwei mehr oder weniger divergente Bahnen statt. Diese Ablenkung vollzieht sich, wie aus Textfig. 1 hervorgeht, in ganz allmählicher Weise, so dass in jedem Stromtheile die einzelnen Strom-



fäden bis auf verschwindend kleine Werthe ihrem Nachbar parallel bleiben. Wie sich dabei die Gruppirung der oberflächlichen, mikroskopisch leicht erkennbaren Stromfäden gestaltet, lässt sich aus Textfigur 1 deutlich entnehmen. Diese aber zeigt, dass die oberflächlichen Strom-

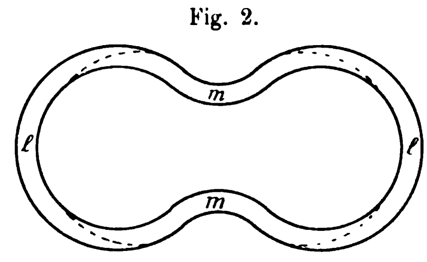
Fig. 1.



Arterienverzweigungen. — Die Bahnen der in der äussersten Zone des rothen Axialstromes treibenden Zellen sind als gestrichelte Linien eingetragen. Schema. Vergr. 63.

fäden der Zweige nicht sämmtlich aus den oberflächlichen Zonen des Stammstromes hervorgehen. Die oben besprochenen, anscheinend divergirenden Stromfäden, welche in der Nähe des Spornes und Wulstes der Theilungsstelle in den oberflächlichen Stromschichten auftauchen, stammen aus den tieferen Zonen des Stammstromes. Man kann sich dieses Ver-

Fig. 2.



Senkrechter Durchschnitt durch die Randzone des Stromes in der Gabelung der Arterie c der Fig. 1 unter Voraussetzung einer 165fachen Vergrösserung.

halten durch das Diagramm der Textfig. 2 veranschaulichen. Hier ist eine oberflächliche Flüssigkeitszone auf einem Durchschnitte der Theilungsstelle[1]) dargestellt und begrenzt durch zwei ausgezogene Linien. Diese

1) Die äussere Begrenzung der in Textfig. 2 dargestellten oberflächlichen Flüssigkeitszone wurde controlirt an Paraffinausgüssen der Theilungsstelle der Aorta abdominalis des Menschen.

oberflächliche Flüssigkeitszone ist sodann durch vier gestrichelte Linien in vier Theile m, m, l, l zerlegt. Die lateralen Theile l, l der in Textfig. 2 gezeichneten Flüssigkeitszone entsprechen auf Textfig. 1c den oberflächlichen Stromschichten, welche vom Stamm auf die Zweige übergehen. Die medialen Theile m, m der Flüssigkeitszone der Textfig. 2 dagegen stellen die aus der nächst tieferen Schichte des Stammes an die Oberfläche der Verzweigung auftauchenden Stromfäden dar[1]). Wenn man nun auf Grund der früher genannten Ergebnisse annimmt, dass eine oberflächliche Flüssigkeitsschichte von geringer, jedoch constanter Dicke an allen Theilen der Gefässwand die gleiche Geschwindigkeit besitze, so erklärt es sich in sehr einfacher Weise, dass in Textfig. 2 die lateralen Theile l, l einzeln genommen nur ein Viertel und zusammengenommen nur die Hälfte des Umfanges einnehmen. Denn der Umfang der Gefässinnenfläche ist an dieser Stelle einer Verzweigung in zwei gleichgrosse Aeste ziemlich genau doppelt so gross als der Umfang des Gefässstammes, wie man aus einem Vergleiche mit einem Paraffinausguss der Theilungsstelle der Aorta abdominalis des Menschen entnimmt.

In umgekehrter Ordnung kann man sodann aus dem in Textfig. 1c gezeichneten Verlaufe der oberflächlichen Stromfäden schliessen, dass die Stromgeschwindigkeit der oberflächlichen Flüssigkeitszonen im Stamm und im Bereiche der Gabelung dieselbe ist. Ausserdem ist man im Stande, die Betrachtung auch auf die Internodien der beiden Zweige zu erstrecken, in welchen die aus der oberflächlichen Zone des Stammes herrührenden Stromfäden etwa zwei Drittel des Umfanges der oberflächlichen Zone der Zweige einnehmen und damit erkennen lassen, dass die Geschwindigkeit der oberflächlichen Zonen in der Gabelung ebensogross ist, als die Geschwindigkeit der oberflächlichen Flüssigkeitszonen in den beiden Zweigen[2]). Die mikroskopische Untersuchung der Theilungsstellen am lebenden Thiere beweist somit nicht nur den unter sich parallelen Verlauf benachbarter Stromfäden, sondern zugleich auch indirect mit allerdings mässiger Genauigkeit die Constanz der Geschwindigkeit der Randströme.

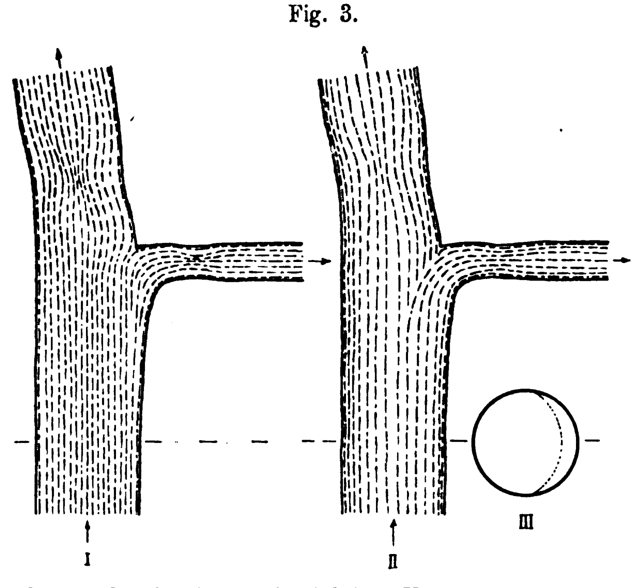
1) Die Stromfäden der hier in Rede stehenden, an der Oberfläche der Verzweigung auftauchenden, bis dahin tieferen und rascher strömenden Flüssigkeitsschichten erleiden, wie es scheint, erst an dieser Stelle eine Ablenkung von der Axenrichtung des Stammes. Aus dieser Ablenkung, die hier verhältnissmässig rascher eintritt als in den übrigen Theilen des Stromes, würde sich möglicher Weise zugleich der Grund ergeben für die Verzögerung, welche diese Stromfäden bei ihrem Eintritt in die oberflächliche Flüssigkeitszone erfahren. Jedenfalls aber sorgt auch die innere Reibung der Flüssigkeit alsbald für diese Verzögerung.

2) Wenn man nach meinen Ausführungen im D. Arch. f. klin. Med. Bd. 99. 1910 für Stämme und Zweige der Arterien die Stromgeschwindigkeit in der Entfernung von 0,01 mm von der Innenfläche der Gefässwand gleich 1,362 mm (Sek.) annimmt, so folgt nach den damals gegebenen Methoden der Rechnung und in annähernder Uebereinstimmung mit dem anatomischen Befunde, dass ein Arterienstamm von 0,1 mm Radius, wie er in Textfig. 1c gezeichnet ist, sich in zwei Zweige von 0,075 mm Radius theilt. Der halbe Umfang des Stammes verhält sich dann zu dem ganzen Umfange eines Zweiges wie 2 : 3, entsprechend obigen, schematisch dargestellten Beobachtungen am lebenden Thiere.



Die tieferen Zonen der strömenden Blutsäulen bieten im Allgemeinen der mikroskopischen Untersuchung erhebliche Schwierigkeiten, weil das mikroskopische Bild um so undeutlicher wird, je tiefer die Einstellungsebene des Mikroskopes in den Blutstrom eindringt. Doch erkennt man, dass auch in den tiefen Schichten der Strömung keine Mischungen von Strömungen ungleicher Geschwindigkeit vorkommen, und dass der in Textfig. 2 veranschaulichte Uebertritt tieferer in oberflächliche Stromschichten am Sporne der Theilungsstellen sich stetig wiederholt, wenn man den Querschnitt allmählich stromabwärts bis an den Sporn der Theilungsstelle rückt. Ausserdem lehrt die Ausmessung der Querschnitte paraffininjicirter Arterien, dass die Querschnittsfläche des Stromes vom Stamm bis in die Mitte der Gabelung hin zunimmt, um dann wieder kleiner zu werden, bis in der verjüngten Stelle der beiden Ursprungskegel der Zweige der Querschnitt des Gesammtstromes, also beider

Fig. 3.



Anordnung der Stromfäden in einer rechtwinkligen Verzweigung, in welcher der kleinere Zweig annähernd den zwölften Theil der Blutmenge des Stammes aufnimmt.
I. Optischer Längsschnitt durch die Axen des Stammes und der Zweige mit den Stromfäden. — II. Stromfäden der oberflächlichen Zonen des Stromes. — III. Querschnitt des Stammes mit Abgrenzung der zu den beiden Zweigen strömenden Blutmassen. Schema. Vergr. 62.

Zweige einen kleinsten Werth erreicht. Dann nimmt der Querschnitt des Gesammtstromes wieder etwas zu, um in den annähernd cylindrischen Theilen der Internodien der beiden Zweige annähernd constant und etwas grösser als der Querschnitt des Stammes zu werden. Die umgekehrte Aenderung erleiden nothwendiger Weise die Geschwindigkeiten der einzelnen Stromfäden der tieferen Stromtheile. Sie müssen im Gebiete der Gabelung ein Minimum erreichen. Indessen ist davon in dem sehr undeutlichen mikroskopischen Bilde der tiefen Stromtheile nichts Bestimmtes zu erkennen.

Besonderheiten in den tieferen Theilen der Blutströme lassen sich mikroskopisch nur dann mit Bestimmtheit erkennen, wenn kleine Seiten-



zweige unter sehr grossen Winkeln aus den Stämmen hervorgehen. Die oberflächlichen Theile der Strömung (Textfig. 3, II) bieten unter diesen Bedingungen im Wesentlichen dieselbe Erscheinung wie auf Textfig. 1. In den tiefen Stromtheilen dagegen erkennt man eine Anordnung der Stromfäden, welche in Textfig. 3, I dargestellt ist. Dabei ergiebt sich, dass die in den kleinen Seitenzweig eintretenden Stromfäden im Stamme ein ungefähr sichelförmiges Feld einnehmen, welches auf Textfig. 3, III durch eine punktirte Linie auf dem kreisförmigen Querschnitte des Stammstromes abgegrenzt ist. Rechnungsmässig aber erhält man unter der Voraussetzung, dass die Geschwindigkeit der Strömung in dem Abstande von 0,01 mm von der Gefässinnenfläche in den Stämmen und Zweigen der Arterien constant und gleich 1,362 mm (Sek.) ist, in den kleineren Arterienzweigen erheblich kleinere axiale Geschwindigkeiten als in den grösseren. In der Axe des Stammes der Textfig. 3 würde sie 2,045 mm (Sek.) betragen und in dem rechtwinkelig abgehenden kleinen Aste 1,405 mm (Sek.). Es kann daher in keiner Weise auffällig erscheinen, dass nur die langsamer strömenden peripheren Flüssigkeitszonen des Stammes in kleine Seitenzweige eindringen. Vor allem aber dürfte eine andere Anordnung der Stromfäden nicht denkbar sein, so lange der annähernd parallele Verlauf benachbarter Stromfäden verbunden ist mit constanter Geschwindigkeit und Richtung oder mit stetigen Aenderungen der beiden letztgenannten Grössen. Diese Bedingungen sind, wie die Beobachtung zeigt, überall erfüllt, womit zugleich eine Mischung von Stromfäden ungleicher Geschwindigkeit ausgeschlossen ist.

In den Venen kann man durchaus übereinstimmende Verhältnisse beobachten. Hier convergiren die Theilströme aus den Zweigen in den Stamm und fliessen in diesem auf weite Strecken hin ungestört neben einander hin. Sehr auffällig ist dies namentlich, wenn das Blut sehr zellarm ist. Man kann dann mit dem Mikroskop in sehr bequemer Weise beim Frosch, jedoch auch bei Säugethieren die Theilströme in den Stämmen sehr leicht unterscheiden und an allen, der mikroskopischen Untersuchung zugängigen Stellen genau verfolgen (Textfig. 4). Das zellfreie aus den Randzonen der Aeste stammende Blutplasma bleibt bei hochgradigen Oligocythaemien weithin in den Stämmen als heller Streif zwischen den zellreichen Blutmassen wahrnehmbar, weil sich die aus den Aesten stammenden Theilströme in den Stämmen nicht mischen. Die in parallele Längsstreifen gegliederten Ströme der Venenstämme bieten daher in auffallender Weise die Eigenschaften linearer Strömungen, welche als linear bezeichnet werden, weil in denselben die hemmende Kraft der Reibung der ersten Potenz der Stromgeschwindigkeit proportional ist.

In den grossen Arterien und Venen ist der Blutstrom der mikroskopischen Untersuchung nicht zugängig. Indessen stimmen die Gestalten der Blutbahn, wie der Vergleich paraffininjicirter grösserer Gefässe[1]) mit

---

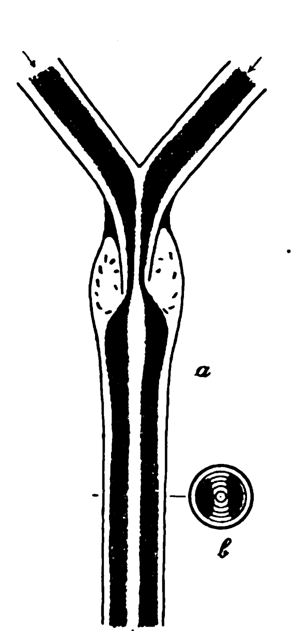
1) R. Thoma, Virchow's Archiv. 1886. Bd. 104, 105, 106. — A. Silbermann, Die diffuse Sklerose der Aorta nebst Bemerkungen über das Tractionsaneurysma der Kinder. Diss. Dorpat 1891.



der mikroskopischen Erscheinung kleinerer Arterien und Venen erweist, in den grossen und in den kleinen, arteriellen und venösen Verzweigungen bis in die Einzelheiten hinein in dem Grade überein, dass man auf eine Constanz der Geschwindigkeit der Randströme und weiterhin auf eine lineare Strömung aller Stromtheile schliessen darf. Gerade an den grossen und grössten Gefässen aber kann man, wie ich[1]) vor einiger Zeit genauer begründete, das Vorhandensein von Stromwirbeln, welche die hemmende Kraft der Reibung höheren Potenzen der Stromgeschwindigkeit proportional machen, mit Sicherheit ausschliessen, weil entsprechende auscultatorische Erscheinungen fehlen.

Eine weitere Besonderheit der Arterienverzweigungen ist gegeben in den Ablenkungswinkeln der Zweige. Die Theilung und Ablenkung der

Fig. 4.



Blutstrom in einer kleinen, klappentragenden Vene des Frosches bei hochgradiger, durch Aderlass und Infusion von Kochsalzlösung erzeugter Oligocythaemie und Plethora. Die dunklen Streifen stellen die aus den Axialströmen verschiedener gleichgrosser Seitenzweige stammenden zellreichen Theile der Blutströmung dar. a Venenklappe. b Querschnitt des Blutstromes in dem Stamme der Vene. Die concentrischen Kreise sollen annähernd Linien muthmasslich gleicher Stromgeschwindigkeit darstellen. Diese concentrischen Linien dürften indessen nicht vollkommen genau sein, weil die Viscosität der zellführenden, dunkel gezeichneten Theile des Blutstromes eine andere ist, als die Viscosität der Blutplasma. Schema. Vergr. 63.

Blutströme ist die Folge der Verlaufsrichtung der Capillaren, aus welchen die grösseren Gefässe entwickelungsgeschichtlich hervorgehen. Die Verlaufsrichtung der Capillaren aber wird von dem Gewebsdrucke bestimmt, wie ich an anderen Orten[2]) ausführlicher dargelegt habe. Sodann können Wachsthumsverschiebungen weitere Ablenkungen und Krümmungen der Gefässzweige hervorrufen. Im Laufe des Wachsthums aber werden die Ablenkungswinkel in der Weise beeinflusst, dass die Druckwirkungen, welche der Blutstrom auf die Verzweigungsstellen ausübt, in einer zur Stammaxe senkrechten Richtung im Gleichgewicht stehen, vorausgesetzt, dass das Gefäss in weiche Gewebe eingebettet ist, welche keine Druck- oder Zugwirkungen ausüben.

1) R. Thoma, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1910. Bd. 99.

2) Derselbe, Untersuchungen über die Histogenese und Histomechanik des Gefässsystems. Stuttgart 1893. — Virchow's Archiv. 1911. Bd. 204.



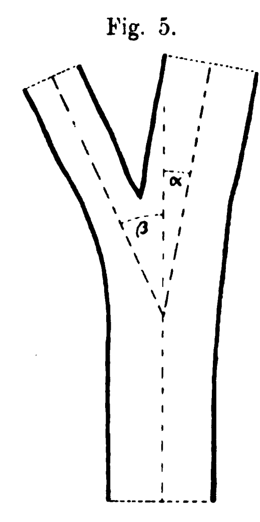
Wenn ein Gefässstamm sich in zwei Aeste theilt, kann man drei Ebenen rechtwinkelig zu den Axen des Stammes und der beiden Aeste legen. Die auf einander senkrechten Resultanten S_h und S_v der Kräfte, welche der Blutüberdruck auf diese drei Ebenen auslöst, sind sodann gegeben durch die Gleichungen

$$S_h = \pi P[R_1^2 \sin \alpha_1 + R_2^2 \sin \alpha_2 + R_3^2 \sin \alpha_3] \quad (1)$$

$$S_v = \pi P[R_1^2 \cos \alpha_1 + R_2^2 \cos \alpha_2 + R_3^2 \cos \alpha_3] \quad (2)$$

wenn P den Ueberdruck des Blutes und R_1, R_2, R_3 die Radien der Lichtung der drei Gefässe und α_1, α_2, α_3 die zugehörigen Winkel bezeichnen, welche die Axen der drei Gefässlichtungen mit einer der Coordinatenaxen bilden. Auch wird vorausgesetzt, dass die drei Axen der Gefässlichtungen in einer Ebene liegen und sich in einem Punkte schneiden. Diese Bedingungen sind erfüllt, wenn von aussen keine Druck- oder Zugwirkungen auf die Verzweigungsstellen ausgeübt werden. Wäre letzteres der Fall, so würde die Rechnung nur um ein Geringes complicirter. Doch soll darauf nicht eingegangen werden.

Fig. 5.



Arterienverzweigung im Längsschnitt mit den Axen der Internodien und den Verzweigungswinkeln α und β.

Bezieht man sodann diese Gleichungen auf vorstehendes Schema (Fig. 5), so kann man R_3 als den Radius des Stammes wählen und die Coordinatenaxen so legen, dass der Winkel α_3 gleich zwei Rechten wird. Die Axe des Stammes fällt dann mit der einen Coordinatenaxe zusammen. In diesem Falle wird ausserdem α_1 gleich dem Verzweigungswinkel α, welchen der eine Ast in Textfig. 3 mit dem Stamme bildet und der Winkel α_2 wird gleich $-\beta$, wenn β den Verzweigungswinkel des zweiten Astes auf dieser Figur darstellt. Dann folgt, wenn man $S_h = 0$ setzt, aus Gleichung (1), da bei der gegebenen Lage der Coordinatenaxen Sin $\alpha_3 = 0$ ist,

$$R_1^2 \sin \alpha = R_2^2 \sin \beta \quad (3)$$

die Bedingung für das Gleichgewicht der von den beiden Aesten erzeugten Seitenschübe in der zu der Axe des Stammes senkrechten Richtung. Dass diese Gleichung annähernd mit den von Roux[1]) bezüglich der Verzweigungswinkel beobachteten

1) Roux, Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturwissensch. 1878. Bd. 12; 1879. Bd. 13.

Thatsachen übereinstimmt, habe ich[1]) vor einigen Jahren genauer erörtert. Die Ableitung der Gleichung ist jedoch hier eine andere. Ausserdem ergiebt sich die Uebereinstimmung dieser theoretischen Auffassung mit den anatomischen Thatsachen aus einem Vergleiche der Fig. 1, 3, 4, 6 mit der natürlichen Erscheinungsform der Gefässe. Denn für diese schematischen Figuren, welche die Stromfäden und Theilströme auf Grund zahlreicher Beobachtungen möglichst naturgetreu wiedergeben, habe ich die Umrisse der Gefässlichtungen genau nach der Gleichung (3) construirt, nachdem die lichte Weite der Stämme und Zweige berechnet war unter der Voraussetzung, dass die Stromgeschwindigkeit in dem Abstande von 0,01 mm von der Innenfläche der Gefässwand überall gleich 1,362 mm in der Secunde sei[2]).

Im Allgemeinen aber kann man nicht von vorn herein erwarten, dass gleichzeitig auch die Resultante in der Richtung der Stammaxe, also der Werth S_v gleich Null wird, obwohl dieses für die Herstellung des vollständigen Gleichgewichtes an der Verzweigungsstelle nothwendig wäre. Denn für diesen Fall folgt aus der Gleichung (2), wenn für Fig. 5 der $\cos \alpha_3 = -1$ und $\cos \alpha_2 = \cos \beta$ und $\cos \alpha_1 = \cos \alpha$ gesetzt wird

$$R_1^2 \cos \alpha + R_2^2 \cos \beta = R_3^2 \qquad (4)$$

als die Bedingung für das Gleichgewicht in der Richtung der Stammaxe. Annäherungsweise ist indessen im Aortensystem des Menschen auch diese Bedingung erfüllt, weil regelmässig die Summe der Querschnittsflächen der Zweige etwas grösser ist als der Querschnitt des Gefässstammes, also weil

$$\pi R_1^2 + \pi R_2^2 \text{ etwas grösser als } \pi R_3^2$$

Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass die in Gleichung (4) enthaltene Bedingung jemals zugleich mit der Bedingung der Constanz der Randstromgeschwindigkeit genau erfüllt wird. Man hat daher in der Regel anzunehmen, dass die Resultante S_v der Gleichung (2) nicht völlig schwindet, sondern einen kleinen positiven oder negativen Werth besitzt. In diesem Falle muss eine geringe Längsspannung in der Gefässwand auftreten, welche indessen alsbald durch die Adventitia oder durch besondere Ligamente auf die Umgebung abgeleitet werden dürfte oder in anderer Weise compensirt wird.

Die Compensation, welche ich hier im Auge habe, ergiebt sich am einfachsten, wenn man die Resultante S_v für einige Verzweigungen ausrechnet. Ich habe dabei, da es sich um kleine Arterien handelt, den Ueberdruck P des Blutes mit 1,356 g für den Quadratmillimeter in Rechnung gestellt, welche Zahl einer Quecksilbersäule von 100 mm Höhe äquivalent ist. Sodann erhielt ich für die in obigen Figuren gezeichneten Arterien und für eine hier nicht gezeichnete Arterie N, für welche unten[3]) die Einzel-

---

1) R. Thoma, Archiv f. Entwickelungsmechanik. 1901. Bd. 12.

2) Willkürlich gewählt wurde nur die lichte Weite des Stammes, welche = 0,1 mm angenommen wurde, ferner die Durchflussmenge des einen Zweiges und der Ablenkungswinkel des letzteren. Die übrigen Werthe und namentlich der Ablenkungswinkel des zweiten Zweiges folgten sodann durch einfache Rechnung. Die Verjüngung der Ursprungskegel der Zweige war allerdings nicht rechnungsmässig festzustellen. Sie ist in obigen Textfiguren der Deutlichkeit halber eher etwas zu stark ausgeprägt.

3) Der Controle halber stelle ich die in Betracht kommenden Zahlen zusammen, indem ich daran erinnere, dass bereits oben mitgetheilt wurde, welche Werthe für jede Arterie willkürlich gewählt wurden.

Geschwindigkeit des Stromes in der Entfernung von 0,01 mm von der Gefässwand



heiten angegeben sind, folgende Werthe für die Resultante S_v in der Richtung der Stammaxe.

Fig. 3. $S_v = -0,003100$ g
„ N. „ $= -0,002186$ g
„ 1, a. „ $= +0,000754$ g
„ 1, b. „ $= +0,002802$ g
„ 1, c. „ $= +0,001389$ g

Für die beiden ersten Gefässverzweigungen ist die Resultante S_v in der Richtung der Stammaxe negativ, sie zeigt somit gegen das Herz hin. In den drei anderen Gefässverzweigungen ist sie dagegen positiv, vom Herzen weg gerichtet. Es ist somit klar, dass bei mehrfacher Theilung eines Gefässstammes die sich ergebenden Längsspannungen der Gefässwand sich auch dadurch gegenseitig im Gleichgewichte halten können, dass die Gefässverzweigungen nach dem Kaliber der Zweige und nach den Verzweigungswinkeln in entsprechender Weise abwechseln. Vielleicht ist eine solche Gestaltung der Gefässbahn in den Arterien der Lunge zu finden, welche in typischer Weise abwechselnd grosse und kleine Zweige abgeben.

Ausser dem Blutüberdrucke kommt für die Verzweigungswinkel auch der **Reactionsdruck** in Frage. Dieser ist jedoch im Verhältniss zu dem Ueberdruck P von so geringem Werthe, dass er unbedenklich vernachlässigt werden darf. Der Reactionsdruck kann indessen, wie ich früher[1]) zu zeigen versucht habe, berechnet werden. Er findet sich, wenn ein damals eingetretener Irrthum berichtigt wird, nach der damals gegebenen Methode gleich Q

$$Q = \frac{4}{3} cWM \qquad (5)$$

wobei c die specifische Masse, W die Durchflussmenge und M die mittlere Stromgeschwindigkeit für die Zeiteinheit bezeichnet. Die Gleichung ist nicht ganz genau, weil bei der Integrirung, welche zu dem Werthe Q führte, die verschiedene Viscosität des rothen Axialstromes und des farblosen Randstromes nicht berücksichtigt wurde, während bei allen übrigen hier gegebenen Gleichungen diese Viscositätsunterschiede in Rechnung gestellt sind. Indessen genügt diese Gleichung (5), wenn man sich eine annähernde Vorstellung über die Grösse des von dem Reactionsdrucke Q ausgeübten Seitenschubes SQ zu bilden sucht. Man hat nämlich

$$SQ = Q \sin \alpha \qquad (6)$$

Berechnet man mit dieser Gleichung den Seitenschub des Reactionsdruckes

---

gleich 1,362 mm in der Secunde. Radius R_3 des Stammes $= 0,1$ mm, woraus sich ergiebt die Durchflussmenge W_3 des Stammes $= 0,04742$ cmm in der Secunde.

	W_2	R_2 mm	R_1 mm	β	α
Fig. 3	$^1/_{12}$	0,035	0,0967	90°	7° 27′
N	$^1/_{12}$	0,035	0,0967	80°	7° 25′
Fig. 1, a	$^1/_{12}$	0,035	0,0967	45°	5° 19′
Fig. 1, b	$^1/_4$	0,05654	0,08882	25° 22′	10°
Fig. 1, c	$^1/_2$	0,07518	0,07518	24°	24°

In dieser Zusammenstellung bezeichnet W_2 die Durchflussmenge des kleineren Zweiges in Bruchtheilen der oben gegebenen Durchflussmenge des Stammes. R_2 ist gleich dem Radius des kleineren Zweiges. R_1 = Radius des grösseren Zweiges. β = Verzweigungswinkel des kleineren Zweiges. α = Verzweigungswinkel des grösseren Zweiges.

1) R. Thoma, Arch. f. Entwicklungsmechanik. 1901. Bd. 12.



für die beiden Zweige der in Fig. 1,a abgebildeten Arterie, so wird für den kleineren Zweig

$$SQ_2 = 0{,}000\,000\,000\,412 \text{ g}$$

und für den grösseren Zweig

$$SQ_1 = 0{,}000\,000\,008\,333 \text{ g}.$$

Dagegen findet man den von dem Ueberdruck des Blutes erzeugten Seitenschub nach Gleichung (1) gleich SD

$$SD = \pi P R^2 \sin \alpha \qquad \textbf{(7)}$$

Setzt man wie oben den Ueberdruck des Blutes $P = 1{,}356$ g für den Quadratmillimeter, entsprechend einem Blutdrucke von 100 mm Hg, so ergiebt sich für den kleineren Zweig der in Fig. 1,a abgebildeten Arterie der vom Ueberdruck des Blutes erzeugte Seitenschub SD_2

$$SD_2 = 0{,}003\,689 \text{ g}$$

und dieser ist den Voraussetzungen entsprechend gleich dem von dem Ueberdruck des Blutes in dem grösseren Zweige der in Fig. 1,a abgebildeten Arterie erzeugten Seitenschube SD_1

$$SD_1 = 0{,}003\,689 \text{ g}.$$

An diesem Beispiel überzeugt man sich davon, dass, wie bereits oben erwähnt wurde, der von dem Reactionsdruck des Blutes erzeugte Seitenschub SQ seiner geringen Grösse halber nicht in Betracht kommt gegenüber dem von dem Ueberdruck des Blutes erzeugten Seitenschub SD.

Die von dem Reactionsdruck des Blutes erzeugten Seitenschübe zweier Zweige würden jedoch im Gleichgewicht stehen, wenn die Verzweigungswinkel etwas andere wären. Nach dem früher eingeschlagenen Verfahren würde man für die Verzweigungsexponenten ($x = 2$), wie früher, als Bedingung für das Gleichgewicht des von dem Reactionsdruck beider Zweige erzeugten Seitenschubes finden

$$R_1 \sin \alpha_1 = R_2^2 \sin \alpha_2 \qquad \textbf{(8)}$$

und für den Verzweigungsexponenten ($x = 3$) die Bedingung

$$R_1^4 \sin \alpha_1 = R_2^4 \sin \alpha_2 \qquad \textbf{(9)}$$

Unter der Voraussetzung, dass die Stromgeschwindigkeit in dem Abstande von 0,01 mm von der Gefässinnenfläche in den Stämmen und Zweigen des Aortensystems des Menschen 1,362 mm in der Secunde beträgt, liegen nach meinen Berechnungen[1]) die Verzweigungsexponenten des menschlichen Aortensystems zwischen den Grenzen ($x = 2$) und ($x = 3$). Dies stimmt auch innerhalb der Grenzen der bis jetzt erreichten Genauigkeit mit den Ergebnissen der directen Messung der Arteriendurchmesser überein. Für das Gleichgewicht der Wirkungen des Reactionsdruckes sind somit die Bedingungen zwischen den beiden Gleichungen (8) und (9) enthalten. Für die in Fig. 1, a abgebildete Arterie aber findet man unter der Voraussetzung, dass die zeitliche Durchflussmenge des Stammes gleich ist der Summe der zeitlichen Durchflussmengen der Zweige

$$R_3^x = R_2^x + R_1^x$$

und hieraus ergiebt sich, da $R_3 = 0{,}1$ mm und $R_2 = 0{,}035$ mm und $R_1 = 0{,}0967$ mm war, der Verzweigungsexponent $x = 2{,}428$. Aus diesem Verzweigungsexponenten

1) R. Thoma, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 99.

aber folgt als Bedingung für das Gleichgewicht des von dem Reactionsdruck zweier Zweige ausgeübten Seitenschubes

$$R_1^{2,856} \sin \alpha_1 = R_2^{2,856} \sin \alpha_2.$$

Setzt man sodann, wie oben, $\alpha_2 = 45^0$, so berechnet sich aus dieser Gleichung $\alpha_1 = 2^0\,13'\,30''$. Dieser Werth des Winkels α_1 ist viel kleiner als der Werth desselben, welcher aus dem Gleichgewicht des Ueberdrucks nach Gleichung (3) hervorging. Die aus dem Reactionsdruck und aus dem Ueberdruck hervorgehenden Seitenschübe stehen also hier nicht gleichzeitig im Gleichgewichte. Für den hier gewonnenen Werth des Winkels α_1 findet man jedoch, wenn die übrigen Einzelheiten des in Fig. 1, a gezeichneten Gefässes bestehen bleiben, mit Hülfe von Gleichung (6) den von dem Reactionsdruck ausgeübten Seitenschub:

$$\text{in dem kleineren Zweige} = SQ_2 = 0{,}000\,000\,000\,412 \text{ g}$$
$$\text{und in dem grösseren Zweige} = SQ_1 = 0{,}000\,000\,000\,349 \text{ g.}$$

Die beiden Seitenschübe sind nicht vollständig gleich, wie man hätte erwarten sollen. Indessen sind die Unterschiede so gering, dass sie sich aus den oben gerügten Mängeln der Gleichung (6) genügend erklären.

In der Wirklichkeit aber gestalten sich die Verhältnisse in der Weise, dass die Summen der von dem Ueberdruck des Blutes und von dem Reactionsdruck erzeugten Seitenschübe sich für die beiden Zweige einer Stromgabelung im Gleichgewicht halten müssen, wenn von aussen her keine Zug- oder Druckwirkungen auf die Gefässwand ausgeübt werden. In diesen Summen aber ist der numerische Werth des Reactionsdruckes gegenüber dem Ueberdrucke so gering, dass die von letzterem ausgehende Bedingung, welche in Gleichung (3) enthalten ist, als allein maasgebend erscheint.

Im Allgemeinen dürfte das Gefässsystem in der Weise in die übrigen Gewebe eingelagert sein, dass alle Längsspannungen und Seitenschübe der Gefässwandungen am Orte ihrer Entstehung oder in dessen nächster Nähe wieder vernichtet oder auf die Umgebung übertragen werden, wie man in sehr klarer Weise an dem Verhalten der Gefässfurchen an der inneren Schädelfläche erkennen kann[1]). Die sehr beträchtlichen circulären Spannungen der Gefässwand aber heben sich auf jedem Querschnitte auf. Demgemäss stellt sich während des Wachsthums ein Gleichgewicht zwischen den an den Verzweigungsstellen auftretenden Seitenschüben ein, welches die leicht zu bestätigenden Erfahrungen Roux's[2]) bezüglich der Grösse der Verzweigungswinkel erklärt. Die an den Verzweigungsstellen auftretenden longitudinalen Kräfte halten sich annäherungsweise gleichfalls das Gleichgewicht. Nur in seltenen Fällen jedoch dürfte dieses vollkommen erreicht werden, weil gleichzeitig die Constanz der Randstromgeschwindigkeit als Bedingung besteht und die Grösse der Gefässradien bestimmt. In der Regel bleiben, wie man annehmen muss, an den Verzweigungsstellen geringe longitudinale Druckwirkungen zurück, welche zu Längsspannungen in der Gefässwand Veranlassung geben. Diese Längsspannungen aber dürften alsbald durch die Adventitia oder durch besondere

1) R. Thoma, Virch. Arch. 1911. Bd. 206. S. 259.

2) W. Roux, Jenaische Zeitschr. f. Medicin u. Naturwissensch. 1878. Bd. 12. 1879. Bd. 13.



Ligamente auf die Umgebung abgeleitet werden, soweit sie nicht an den nächsten, stromauf oder stromab gelegenen Verzweigungsstellen wieder aufgehoben werden. Ausser diesen von den Verzweigungsstellen ausgehenden Längsspannungen können aber, wenn die Internodien als cylindrische Röhren betrachtet werden, in der Wand der blutdurchströmten Arterien nur noch zwei Formen von Längsspannungen auftreten. Die erste Form dieser Längsspannungen entsteht an den Krümmungsstellen der Blutbahn. Sie wird, wie die oben erwähnten Erfahrungen an der Schädelwand erläutern, vermuthlich immer alsbald auf die Umgebung abgeleitet. Die zweite Form tritt bei der wechselnden Stellung der Gelenke auf und wird wahrscheinlicher Weise bei der Mittelstellung der Gelenke gleich Null. Diese Auffassung erklärt sodann die bisher sehr auffällig gewesene Thatsache, dass entspannte, gerade verlaufende, der Seitenzweige entbehrende Gefässstrecken, wie die Carotis communis, im Gefolge penetrirender, scharfer, querer Einschnitte wenig oder gar nicht bluten, obwohl das Blut unter hohem Drucke durch ihre Lichtung strömt.

Sodann bemerkt man, dass die Zweige der Arterien in ihren Anfangstheilen eine Verjüngung aufweisen, hinter welcher sie sich, wie Roux[1]) zeigte, wieder etwas erweitern, um sodann als annähernd cylindrische Röhren weiterzuziehen. Diese Verjüngungen hängen ab von einer geringen Beschleunigung der axialen Stromtheile, welche aus der Convergenz der in die Zweige gerichteten Stromfäden der Stämme hervorgeht. Die Ursache für die Verjüngung der Strombahn aber ist darin zu suchen, dass an Stelle dieser Stromschnellen die Lichtung der Gefässe nur so lange wächst, bis die äussersten Zonen der Blutströme die normale, charakteristische Geschwindigkeit besitzen.

Ein Vergleich dieser Vorgänge mit frei ausspringenden Flüssigkeitsstrahlen, wie ihn Roux versuchte, scheint mir jedoch nicht angebracht zu sein. Denn eine der wesentlichen Besonderheiten eines frei austretenden Strahles liegt darin, dass an seiner Aussenfläche keine Reibung wirkt. Die Constanz der Stromgeschwindigkeit der äussersten Zonen des Blutstromes verhindert das Abreissen der strömenden Blutsäule von der Wand, so dass die verzögernde Wirkung, welche die Gefässwand auf den Blutstrom ausübt, nirgends Unterbrechungen erfährt. Ausserdem bleibt, wie Fig. 1 zeigt, der lineare Charakter der Strömung überall erhalten.

Aehnliche Verhältnisse kehren an denjenigen Stellen wieder, an welchen ein Internodium der arteriellen oder venösen Bahn entweder in Folge der Verlaufsrichtung der Capillare, aus welcher es sich entwickelungsgeschichtlich bildete, oder in Folge von Wachsthumsverschiebungen einen stark gekrümmten Verlauf besitzt. Auch hier treten gewisse

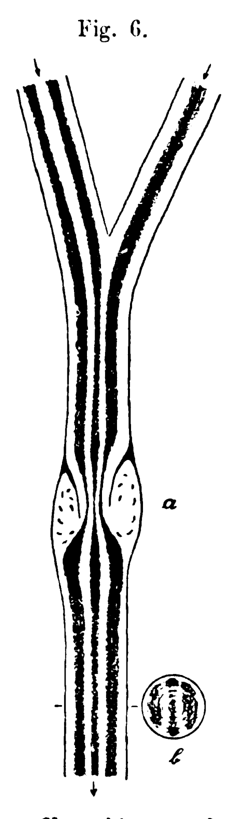
1) W. Roux, a. a. O. — Stahel, Arch. f. Anat. 1886, fand zuweilen hinter der ersten Verjüngung noch eine zweite oder dritte von geringerer Deutlichkeit. Ob diese sich als normale Bildungen darstellen, ist indessen zweifelhaft. Für vorliegende Fragen sind sie nicht von wesentlicher Bedeutung. Genauere Untersuchungen werden wahrscheinlicher Weise noch weitere Besonderheiten aufdecken und namentlich die hier vorausgesetzte cylindrische Gestalt der Internodien nur als eine annähernd richtige Annahme gelten lassen. Wie es scheint, nehmen die Internodien der Arterien gegen die Peripherie hin an lichter Weite etwas zu.



Störungen der Strömung ein, indem sich die gleichgrossen Geschwindigkeiten nicht mehr in concentrischen Kreisen um den Stromfaden grösster Geschwindigkeit ordnen. Demungeachtet behält jedoch die Strömung ihren linearen, wirbelfreien Charakter und lässt Vermischungen von Strömen ungleicher Geschwindigkeit durchaus vermissen.

An den Verzweigungsstellen der Venen fehlen begreiflicher Weise die soeben besprochenen Verjüngungen der Zweige. Die Verjüngungen wären hier in Folge der Convergenz der Ströme vielmehr an den Stämmen zu erwarten, wo sie möglicher Weise im Gebiete der Venenklappen gefunden werden könnten. In dieser Beziehung sind die Venen leider

Fig. 6.



Blutströmung im Gebiete einer Venenklappe. In den beiden Klappentaschen einzelne in Wirbelbewegung begriffene Blutzellen. Hochgradige Oligocythaemie.

bis jetzt noch nicht genauer untersucht. An den Venenklappen kommen indessen jedenfalls Störungen der Strömung vor, welche den Stromschnellen in den Anfangstheilen der Arterienzweige nahe stehen (Fig. 4 und 6). Zwischen den Segeln der Klappen erscheint die Strombahn in ähnlicher Weise verjüngt, wie an den Ursprungskegeln der Arterienzweige. Durch die dabei entstehende Stromschnelle ziehen die einzelnen Stromfäden hindurch, ohne sich unter einander in nachweisbarer Weise zu mischen, wie man namentlich bei sehr zellarmem Blute leicht in überzeugender Weise beobachtet. Nur in den Taschen der Klappensegel findet man regelmässig eine wirbelnde Bewegung des hier beinahe zellfreien Blutes. In diesen Wirbeln dürfte die hemmende Kraft der Reibung

höheren Potenzen der Stromgeschwindigkeit proportional sein und in etwas anderer Weise auf die Wandungen der Klappentaschen wirken, als lineare Strömungen. Damit würde es sich zugleich erklären, dass die äussere Wand der Klappentasche regelmässig bauchig ausgeweitet ist. Ohne besondere entwickelungsgeschichtliche Studien werden sich indessen diese Beziehungen nicht völlig klar legen lassen, weil in der erwachsenen Vene auch Klappen vorkommen an Stellen, an welchen keine Verzweigung mehr nachweisbar ist, während sich umgekehrt an manchen Venenverzweigungen keine Klappen finden. Für die Beurtheilung der Stromwiderstände in der ganzen Blutbahn besitzen aber die in den Klappentaschen auftretenden Wirbel offenbar eine verschwindend geringe Bedeutung, weil die Hauptmasse des Blutes die Klappen in linearer Strömung durchfliesst.

Sieht man von dieser unbedeutenden Störung ab, so kann man behaupten, dass die Strömung des Blutes in der Gefässbahn eine lineare genannt werden darf, für welche die hemmende Kraft der Reibung nur einer und zwar der ersten Potenz der Stromgeschwindigkeit proportional ist. Wenn aber die Strömung eine lineare ist, so müssen auch in dem ganzen Gefässsysteme die Durchflussmengen dem Druckgefälle proportional sein. Für die Internodien der Blutbahn aber erscheint das Gesetz von Hagen und Poiseuille unbeschränkt anwendbar, wenn man auch bei seiner Formulirung zweckmässiger Weise die von mir gegebenen Gleichungen anwendet, welche die ungleiche Viscosität des rothen Axialstromes und der zellfreien Randzonen berücksichtigt. Für kleinere Gefässe sind sogar, wie ich gezeigt habe, meine Gleichungen allein brauchbar. Diese Sätze aber gelten auch noch bei pulsirenden Strömen für die zeitlichen Mittelwerthe der Geschwindigkeiten, der Drucke und der Durchflussmengen.



XVI.

Aus der medicinischen Klinik zu Halle a. S.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Ad. Schmidt.)

Versuche über den Einfluss sauerstoffarmer Luft auf künstlich geschädigte Lungen.

(I. Mittheilung.)

Von

Dr. **Oskar David,**
Assistenzarzt der Klinik.

An anderer Stelle[1]) habe ich über meine Versuche berichtet, durch Aenderung der qualitativen Zusammensetzung der Athmungsluft die Durchblutung der Lunge zu beeinflussen. Ich war zu dem Ergebniss gelangt, dass sich namentlich durch Veränderung des O_2-Gehaltes eine sichere Einwirkung auf das anatomische Lungenbild erzielen lässt. Im Einzelnen hatte ich aus meinen Versuchen gefolgert, dass bei Erhöhung des O_2-Gehaltes eine Hyperämie zur Beobachtung kommt, die leicht entzündlichen Charakter annimmt, wogegen bei Herabsetzung des O_2-Gehaltes nur die Zeichen einer einfachen Hyperämie feststellbar sind. Da nun die Aera der Bier'schen Stauungstherapie die Aufmerksamkeit auf die Einwirkung hyperämisirender Processe auf Krankheiten gelenkt hatte, lag es nahe, auch bei experimentellen Lungenaffectionen den Einfluss dieser Methode zu untersuchen.

Die Lungen der Versuchsthiere wurden zu diesem Zwecke geschädigt und sodann wurden die Thiere in dem Apparate gehalten, in dem durch entsprechende Einrichtung der O_2-Gehalt der Luft ohne Aenderung des Atmosphärendruckes in bestimmter Weise einstellbar war. In Betreff der genaueren Construction des Apparates verweise ich auf meine Beschreibung (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74. H. 5/6).

Zu den Versuchen habe ich Hunde, Meerschweinchen und Kaninchen verwandt.

Was die einzelnen Schädigungen anlangt, so habe ich zunächst experimentell Lungentuberculose zu erzeugen gesucht. Ich habe dabei Infectionen durch Inhalation sowie durch intravenöse und intratracheale Injection hervorgerufen.

Zumeist habe ich dann die Thiere in vermindertem O_2 gehalten, da ich — wie erwähnt — durch meine früheren Versuche gefunden hatte, dass durch Erhöhung des O_2 Lungenschädigungen auftreten können. Nur zur Orientirung habe ich trotzdem einen Versuch vorausgeschickt, in dem die Athmungsluft eine erhöhte O_2-Concentration enthielt.

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74. H. 5/6.

I. Tuberkelbacilleninfectionen.

a) bei Meerschweinchen.

Da es mir auf eine möglichst sichere Inhalationstuberculose ankam, ging ich zunächst zur Erzeugung der Infection in folgender Weise vor. Versuchs- und Controlthiere wurden gruppenweise in einer Reihe nebeneinander in einem Glaskasten untergebracht. Bei jeder Gruppe wurde, der Mauloffnung der Meerschweinchen gegenüber, 30 ccm einer Tuberkelbacillenaufschwemmung (5 Culturen emulgirt in 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung) versprayt. Um zu verhindern, dass die Thiere nachträglich Tuberkelbacillen, die auf das Fell gespritzt waren, ableckten und dadurch eine Fütterungstuberculose bekämen, waren die Thiere in Gummibeutel gebunden, die nur den Kopf frei liessen. Am Schlusse der Inhalation wurden dann noch die Köpfe gründlich mit Sublimatlösung gereinigt.

Die Gruppe A wurde bei 80—90 pCt. O_2, Gruppe B bei 40—50 pCt. täglich 2—3 Stunden gehalten. Das Resultat (Tabelle 1) war zwar eindeutig, aber für die Anwendung hoher Sauerstoffprocente recht ungünstig.

Tabelle 1.

Bezeichnung	Controle oder Versuch	Gestorben bzw. getödtet	Dauer Tg.	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Differenz	g Lungengew.	Lungen	Sonstiges	Bemerkungen
A 1	Vers.	getödtet	29	472	405	— 67	4	tuberculöse Herde	Mesenterialdrüsenschwell.	80—90 pCt. O_2; Drüsen mikrosk.: leichte Adenitis, keine Tuberkel
A 2	do.	do.	29	355	297	— 58	3	vereinzelt tuberc. Herde	do.	
A 3	do.	gestorben	28	479	241	—238	3	reichlich tuberc. Herde	—	
A 4	do.	getödtet	29	369	269	—100	3	grosse tuberculöse Herde	—	
B 1	do.	gest.	27	390	240	—150	4	tuberc. Herde	—	40—50 pCt. O_2
B 2	do.	do.	5	455	355	—100	4,5	pneumon Verdicht. beiders. Unterlappen	—	
B 4	do.	do.	4	303	246	— 57	6	beiderseitige Pneumonie	—	
B 5	do.	getödt.	29	383	306	— 77	3,5	tuberc. Herde	—	
A I	Contr.	do.	29	326	312	— 14	2,5	do.	—	Drüsen mikrosk.: wie oben
B I	do.	do.	29	282	243	— 39	2,5	do.	Mesenterialdrüsen vergröss.	

Bei sämmtlichen Thieren fanden sich sichere Zeichen von Lungentuberculose. Einzelne hatten ausserdem vereinzelte Darmgeschwüre und Herde in den Mesenterialdrüsen. Aber während bei den Controlthieren sich der Process langsam fortschreitend entwickelte, was namentlich aus den Körpergewichtszahlen hervorgeht, zeigten die Thiere, die in hochprocentigem O_2 gewesen waren, ganz enorme Gewichtsverluste. Aehnlich verhielten sich die in mittleren O_2-Procenten gehaltenen Thiere, bei denen aber pneumonische Infiltrate öfters auftraten und einen vorzeitigen Exitus



herbeiführten. Auch die Lungengewichtszahlen geben eine Anschauung von der verschiedenen Schwere der Infection; die Erhöhung entsprach der Ausdehnung der entzündlichen Processe.

Ich ging nun dazu über, die Thiere in sauerstoffarmer Luft zu halten. Die in der gleichen Weise inficirten Thiere wurden täglich in einer Atmosphäre gehalten, die Anfangs 12 pCt., später 8—10 pCt. Sauerstoff enthielt. Diese Procedur wurde anfangs täglich 2 Stunden und allmählich steigend bis täglich 8 Stunden angewandt. Tabelle 2 zeigt den schroffen Gegensatz zu dem vorigen Versuch.

Tabelle 2.

Bezeichnung	Controle oder Versuch	Gestorben bzw. getödtet	Dauer Tg.	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Differenz	g Lungengew.	Lungen	Drüsen	makr. Befund	mikroskopischer Befund
38	Vers.	getödt.	31	383	302	— 81	4,0	o. B.	Bronchial	vergrössert	verstärkte Infiltration der Lymphknoten, keine Tuberkelbacillen
39	do.	do.	31	313	250	— 63	2,5	do.	Bron.-Mes.		
37	Contr.	do.	31	285	270	— 15	2,5	unten linker Unterlappen kleiner Herd subpleural	Trach., Cerv., Mes.		

In dem folgenden Versuch (Tabelle 3) liess ich die Thiere 5 Wochen nach der ersten Inhalation erneut die doppelte Dosis inhaliren, d. h. es wurden beim zweiten Mal 60 ccm der Aufschwemmung versprayt.

Tabelle 3.

Bezeichnung	Controle oder Versuch	Gestorben bzw. getödtet	Dauer Tg.	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Differenz	g Lungengew.	Lungen	Drüsen	Bemerkungen
41	Vers.	getödt.	67	364	285	— 79	4,0	o. B.	—	1. Inhalat. 14. 2. 2. Inhalat. 20. 3.
40	do.	gest.	51	356	185	—171	4,5	½-linsengrosser Herd	—	
43	Contr.	getödt.	67	309	328	+ 19	4,0	ein tuberc. Herd	Mesent., Bronch., Trach., Cerv. vergrössert	
42	do.	do.	67	334	420	+ 86	4,0	5 stecknadelkopfgrosse Herde	Bronchialdrüse stark verkäst	

Der Vergleich mit den Thieren, die in hochprocentigem O_2 gehalten waren (Tab. 1) ergiebt deutlich, dass es zu geringeren Veränderungen gekommen ist. Weiterhin zeigen aber auch die Controlthiere bereits schwerere Schädigungen als die Versuchsthiere.

In den folgenden Versuchen wurde daher stets Luft mit vermindertem Sauerstoffgehalt angewandt.

Zunächst behielt ich die Technik der Inhalation bei, nur mit der Modification, dass gegen die Thiere 40 ccm einer in physiologischer ClNa-Lösung aufgeschwemmten vierwöchigen, üppig gewachsenen Tuberkel-



bacillencultur verspraýt wurde. Wie Tab. 4 zeigt, ist es mir hier gelungen, die Infection so zu dosiren, dass das Körpergewicht der Thiere sich trotz Erkrankung wesentlich hob; gleichzeitig geht aber aus der Tabelle hervor, dass die tuberculösen Processe ausgedehnte Zerstörungen gesetzt hatten.

Tabelle 4.

Bezeichnung	Controle oder Versuch	Gestorben bzw. getödtet	Dauer	Körpergewicht		Differenz	Lungengewicht		Lungenoberfläche		Drüsen
			Tg.	Anfang	Ende		r. L. g	l. L. g	linke Lunge	rechte Lunge	
A 3	Vers.	getödtet	71	305	314	+ 9	2,4	1,8	Oberl.: gelbl. Knötchen, Unterl.: weissgelb. Knötch.	Unterl.: 1 Knötchen	Bronchial, Trach., Mes. und Axil. vergrössert
A 1	do.	do.	71	334	362	+ 28	2,1	1,58	Oberl.: 1 graues Knötch., Unterl.: 5 graue Knötch.,	Oberl.: 1 gr. Knötchen Mittell.: 5 gr. Knötchen Unterl.: 3 gr. Knötchen	—
A 6	do.	do.	46	379	435	+ 56	5,8		Oberl.: 1 graugelbes Knötch., Unterl.: 1 gr.-gelb. Knötch.,	—	Bronchial, Trach., Mes. vergrössert
A 4	Contr.	do.	67	402	685	+283	3,2	2,6	besetzt mit hirsekorngross. Knötchen subpleural u. Querschnitt		Bronch. vergr., Trach. verkäst
A 2	do.	do.	71	364	553	+189	2,6	2,1	zahlreiche stecknadelkopf- u. linsengrosse gelbe Herde, auch auf dem Querschnitt	Oberl.: erbsengr. Herd Unterl.: kl. Herde	Bronch., Mes.

Wenn auch bei allen Thieren Zeichen der Infection bestanden, so waren doch die Processe bei den Controlthieren am weitesten vorgeschritten. Am schärfsten geht das wohl aus der Gegenüberstellung des Lungenbefundes hervor.

Um den einzelnen Thieren gleiche Mengen Infectionsmaterial zuzuführen, habe ich in dem folgenden Versuch die Infectionsmethode etwas geändert. Ich setzte die Thiere einzeln in ein entsprechend weites Glasrohr, das auf beiden Seiten mit durchbohrten Glasstopfen verschlossen war, durch die je ein Glasrohr hindurchging. Auf der einen, dem Kopf des Thieres zugewandten Seite wurden dann 15 ccm Tuberkelaufschwemmung (eine Agarkultur auf 90 ccm physiologischer Kochsalzlösung) verspraýt. Durch entsprechende Einrichtung war dafür gesorgt, dass die Thiere stets die gleiche Entfernung von dem Spray hatten.

Auch hier ist die stärkere Affection der Controlthiere (Tab. 5) ganz unverkennbar.

Bei den bisherigen Versuchen hatte ich das Infectionsmaterial direct gegen die Thiere geschleudert. Dadurch konnte jedenfalls ein Theil mechanisch, ganz unabhängig von der Inhalation des Thieres, in die Mund- und Nasenöffnung gelangen. Um diesen Nachtheil auszuschalten

Tabelle 5.

Bezeichnung	Controle oder Versuch	Gestorben bzw. getödtet	Dauer Tg.	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Differenz	Lungengewicht r. L. g	Lungengewicht l. L. g	Lungenoberfläche linke Lunge	Lungenoberfläche rechte Lunge	Drüsen
B I	Vers.	getödtet	64	245	238	— 7	2,4	2,1	Oberl.: 1 grauer kl. Herd Unterl.: linsengross. Herd	Unterl.: 3 stecknadelkopfgross	Bronch. Trach.
B II	do.	do.	64	464	326	—138	2,7	2,4	—	Unterl.: 2 stecknadelkopfgrosse gelb. Herde	Trach.
BIII	Contr.	do.	64	380	358	— 22	3,2	2,1	Oberl.: 4 verkäste Mittell.: linsengrosser Unterl.: 1 erbsengrosser Herd	Oberl.: 3 Mittell.: 5 Unterl.: 3 + 2 + 2	Maxil. Trach. Bronch. Mesent.

(Drüsen: tuberkulöse Herde)

und möglichst nur durch die Einathmung die Tuberkelbacillen in den Respirationstractus zu bringen, wandte ich den folgenden Infectionsmodus an. Die Thiere waren in einem grossen Glaskasten an verschiedenen Stellen festgebunden. Durch ein aus dem Boden senkrecht aufwärts führendes Rohr, dessen Oeffnung von allen Thieren gleichweit entfernt war, wurde die Tuberkelbacillenaufschwemmung (eine halbe Cultur auf 80 ccm Wasser), in langsamem Tempo innerhalb einer halben Stunde in dem Kasten verspray t. Infolgedessen füllte sich der Kasten immer mehr mit einem dichten Flüssigkeitsnebel. In dieser Atmosphäre verblieben die Thiere noch eine Stunde, bevor der Kasten geöffnet wurde. Durch entsprechende Ableitung des Ueberdrucks war natürlich — ebenso wie in den vorhergehenden Versuchen — dafür gesorgt, dass der Luftdruck in dem Kasten stets gleich dem der Aussenluft blieb. In Tab. 6 habe ich das Ergebniss des Versuchs zusammengestellt.

Tabelle 6.

Bezeichnung	Controle oder Versuch	Gestorben bzw. getödtet	Dauer Tage	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Differenz	Lungenoberfläche rechte und linke Lunge	Drüsen
C a	Vers.	gest.	20	283	210	— 73	übersät mit stecknadelkopfgrossen grauen Herden	Bronchial- vergrössert
C b	do.	do.	29	247	169	— 78	übersät mit kleinen grauen Herden	do.
C c	do.	do.	27	269	195	— 71	übersät mit zum Theil verkästen Herden	Bronchial- verkäst
C d	Contr.	getödtet	29	251	235	— 16	übersät mit stecknadelkopfgrossen confluir. Herden, weisse Punkte mit centr. Verkäsung	Bronchial- verkäst und verbacken
C e	do.	do.	29	261	219	— 42	grosse confluir. Herde	Bronchial- verbacken und verkäst, Tracheal- vergröss.

Diesen Versuch kann man als negativ bezeichnen, wenn auch beim Vergleich die Lungen der Controlthiere sich als stärker ergriffen zeigten.

Etwas weniger eindeutig fiel der folgende Versuch (Tab. 7) aus, der in der nämlichen Weise angeordnet war, und bei dem 10 mg einer vierwöchigen Agarcultur in 40 ccm Kochsalzlösung versprayt wurde. Wenn auch hier bei der Tödtung nach 5 Wochen alle Thiere als tuberculös befunden wurden, so war doch bei den nicht behandelten Controlthieren der Process wesentlich weiter fortgeschritten. Bemerkenswerth erscheint mir in diesen Versuchen, dass trotz der stärkeren Erkrankung der Controlthiere die Versuchsthiere an Gewicht mehr abgenommen hatten. Wodurch dies hervorgerufen ist, lässt sich nur vermuthen. Vielleicht hängt es damit zusammen, dass die Thiere während des Kastenaufenthaltes kein Futter bekamen. Dafür, dass die therapeutische Procedur selbst schuld trägt, habe ich keinen sicheren Beweis finden können.

Tabelle 7.

Bezeichnung	Controle oder Versuch	Gestorben bzw. getödtet	Dauer Tage	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Differenz	Lungenoberfläche linke Lunge	Lungenoberfläche rechte Lunge	Drüsen
D V	Vers.	getödtet	35	300	219	— 81	zahlreiche punkt- stecknadelkopfgrosse supl. Herde, gelb. Centr.		Mes., Tr., Br.
D II	Contr.	do.	35	300	256	— 44	Oberl.: grosser verkäst. Herd Unterl.: zahlr. kleine Herde	Oberl.: grosser verkäst. Herd Mittell. u. Unterl.: übersät	Cerv. u. Br. verkäst
D VI	do.	do.	35	280	261	— 19	übersät mit kleinen tuberkulösen Herden		Cerv., Mesent. verkäst, Bronchial- haselnussgross verkäst

Bei den bisherigen Versuchen musste ich meist die Sectionsergebnisse quantitativ gegeneinander auswerthen, um so aus dem mehr oder weniger vorgeschrittenen Process den Einfluss der therapeutischen Maassnahmen zu bestimmen. Ich suchte nun eine möglichst geringe Infection zu machen in der Hoffnung, dadurch vielleicht eine Grenze zu finden, wo es dem behandelten Thiere noch gelingt, über die Krankheit Herr zu werden, wogegen sie in dem nichtbehandelten Thier doch noch festen Fuss fassen kann. Zu diesem Zwecke bediente ich mich des Findel'schen Apparates zur Inhalation. Nach den eingehenden Prüfungen, die Findel[1]) mit diesem Apparat gemacht hat, scheint eine gleichmässige und geringe Dosirung möglich zu sein. Meine Apparatur entsprach genau der Beschreibung des Erfinders.

Im Princip besteht der Apparat aus einem Metallthurm, in dem mit Hülfe eines guten Buchner-Sprays ein feiner Tuberkelbacillennebel erzeugt wird. Da die Luft dauernd gleichmässig an dem oberen Ende abgesaugt wird, so muss der bacillenhaltige Luftstrom von unten nach oben den Thurm durchstreichen. In entsprechenden

1) Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 57. S. 124.

Seitentubussen werden die zu inficirenden Meerschweinchen so angebracht, dass der Luftstrom an dem Kopf der Thiere vorbeigeht.

Bei dem 1. Versuch verwandte ich als Sprayflüssigkeit eine Aufschwemmung von 100 mg Agarcultur in 20 ccm Kochsalzlösung. Der Spray wurde durch eine Fahrradpumpe bedient, die in der Minute 60 Stösse machte und bei jedem 160 ccm Luft förderte. Der Apparat wurde vier Minuten in Gang gehalten und sodann nach einigen Minuten die Thiere herausgenommen.

Die Körpergewichte während der Versuchsdauer betrugen:

	11. 3.	22. 3.	25. 3.
Versuchsthier:	338	302	255
Controlthier:	255	230	200

Die nach 14 Tagen vorgenommene Section ergab:

Bei dem Versuchsthier: geringe Schwellung mehrerer Drüsen am Kieferwinkel und seitlich des Kehlkopfes; Mittellappen der rechten Lunge erhöhte Consistenz. Mikroskopisch: Drüsen: diffus im Gewebe grosse längliche Zellen mit schmalen Kernen (Epitheloidzellen?), keine Riesenzellen, keine Verkäsung; Lungen: Gerüst stärker durchblutet, vereinzelte Zellanhäufungen, keine Tuberkel.

Bei dem Controlthier: rechter Unterlappen zum grössten Theil hart infiltrirt, ebenso im accessorischen Lappen links. Mikroskopisch: Tuberkelherde mit Riesenzellen.

Somit bestand bei dem Versuchsthier eine Schwellung verschiedener Drüsen und eine pneumonische Verdichtung, deren mikroskopische Untersuchung keine sicheren Zeichen von Tuberculose ergab, wogegen bei dem Controlthier tuberculöse Veränderungen gefunden wurden. Einen weiteren gleich angeordneten Versuch, der sich von den vorigen nur dadurch unterschied, dass die Tuberkelaufschwemmung die Hälfte der vorigen Concentration besass, konnte ich 26 Tage durchführen.

Nach dieser Zeit ging das Versuchsthier an Pneumonie zu Grunde. Die Section ergab: starke Infiltration des rechten Oberlappens, ebenso des oberen Theiles des linken Oberlappens. Mikroskopisch: Pneumonie; Drüsen und Milz o. B.

Die am gleichen Tage vorgenommene Section des Controlthieres zeigte im linken Unterlappen ein linsengrosses graugelbes Tuberkelknötchen, Bronchialdrüsen und Milz vergrössert aber mikroskopisch keine Tuberkel.

Es erscheint hierbei bemerkenswerth, dass sich bei dem Controlthier ein kleines Tuberkelknötchen fand, während trotz sorgfältiger Lupenuntersuchung einer sehr grossen Reihe von Schnittflächen bei den Versuchsthieren kein Tuberkelherd entdeckt werden konnte. Ob die Pneumonie des Versuchsthieres ganz zufällig entstanden ist, oder durch unsere Versuchsanordnung bedingt ist, bleibe dahingestellt. Jedenfalls haben unsere sonstigen Versuche nichts ergeben, aus dem wir schliessen könnten, dass den therapeutischen Maassnahmen eine Schuld beizumessen ist.



Natürlich wird auch bei dieser Inhalationsmethode niemals die vollkommen gleiche Menge Infectionsmaterial jedem Thier beigebracht. Ich versuchte daher durch Injection der gleichen Dosis Tuberkelbacillen diese Frage zu lösen. Zu diesem Zwecke injicirte ich die Aufschwemmung direct in die Trachea der Meerschweinchen. Ich suchte die tiefste Stelle auf, die ich oberhalb der Thoraxapertur noch erreichen konnte, legte durch einen kleinen, median geführten Hautschnitt die Luftröhre frei und führte dann eine feine Spritzencanüle zwischen zwei Knorpelringen ein.

Bei dem ersten dieser Versuche wurde die Verdünnung so gewählt, dass jedes Thier in 0,2 ccm Injectionsflüssigkeit 0,01 mg Tuberkelbacillenagarcultur bekam.

Die Thiere gingen beide spontan ein und zwar das Controlthier nach 10 Tagen, das Versuchsthier nach 19 Tagen. Die Sectionsergebnisse waren sehr interessant. Beide Thiere sind anscheinend in Folge pneumonischer Processe, die wohl durch die Injectionsflüssigkeit ausgelöst waren, und ähnlich einer Schluckpneumonie aufzufassen sind, zu Grunde gegangen. Die Gegenüberstellung ergiebt wohl deutlich die Gegensätze. Versuchsthier: In beiden Oberlappen umschriebene derbe stecknadelkopfgrosse Infiltrate, Gewebe dazwischen von gutem Luftgehalt, Drüsen und Milz o. B. Controlthier: rechts: Pleurahöhle seröses Exsudat; Oberlappen hepatisirt; links: Pleura pulmonalis et costalis mit Fibrin bedeckt; Unterlappen derb, schwer, verminderter Luftgehalt. Milz weich und vergrössert.

Wenn wir von den eventuellen tuberculösen Veränderungen absehen, haben wir bei dem Controlthier die Zeichen einer schweren Pneumonie, die auf die Pleura übergegriffen, rechts zu einer exsudativen Pleuritis und links zu ausgedehnten fibrinösen Belägen geführt hat. Bei dem Versuchsthier dagegen finden wir nur kleine umschriebene Infiltrate. Es bleibe dahingestellt, ob es die Reste grösserer, schon theilweise resorbierter, Affectionen sind, oder ob es Herde sind, die sich nicht weiter ausgebreitet haben.

Ein anderer, in gleicher Weise durchgeführter Versuch zeigte keinen deutlichen Unterschied zwischen Versuchs- und Controlthier. Es waren zwar die Thiere über die im vorigen Versuch gefundenen, wahrscheinlich durch die Versuchsanordnung bedingten pneumonischen Complicationen hinweggekommen, aber es ergab die nach 86 Tagen vorgenommene Section bei allen Thieren eine ausgedehnte Lungentuberculose.

Trotzdem steigerte ich in einem weiteren Versuch die Dosis um das Zehnfache, indem ich in derselben Injectionsmenge 0,1 mg Tuberkelbacillen aufschwemmte. Ich ging von der Annahme aus, dass durch eine solche stark infectiöse Aufschwemmung ein Unterschied in der Weise offenbar werden könnne, dass ein Theil der Thiere schnell der Infection erliegt, wogegen die anderen nicht so schnell die Krankheit über sich Herr werden liessen.

Das Protokoll giebt thatsächlich ein ganz entsprechendes Bild. Das Controlthier starb spontan nach 19 Tagen, die Versuchsthiere tödtete ich durch Chloroform nach 20 Tagen.

Das Ergebniss war folgendes:

Tabelle 8.

	Dauer Tage	Gewichtsverminderung in g	linker Oberlappen	linker Mittellappen	rechter Oberlappen	rechter Mittellappen	Unterlappen
Controlthier . .	19	80	gelblich verkäste Herde; Pneumonie, die den untersten Theil d. Unterlappens freilässt		Pneumonie	—	—
Versuchsthier 1	20	35	—	—	—	Pneumonie	—
Versuchsthier 2	20	40	punktförmige graue Herde, keine Verkäsung				

Abgesehen davon, dass der tuberculöse Process bei dem Controlthier weiter vorgeschritten war, sind vor allem die pneumonischen Complicationen, die im pathologischen Bild in ausgedehnter Hepatisation zur Geltung kommen, weniger ausgeprägt. Nur Versuchsthier 1 hat in einem kleinen Lappen eine pneumonische Infiltration, andererseits ist bemerkenswerth, dass sich bei Versuchsthier 2 in allen Theilen, wenn auch nur gering entwickelte tuberculöse Herde nachweisen liessen.

Ich ging nun in der Concentration der beschriebenen Aufschwemmung herunter, injicirte nur 0,002 mg Tuberkelbacillencultur. Dadurch vermied ich anscheinend die pneumonischen Herde; denn in mehreren Versuchsreihen bekam ich nie mehr darauf hindeutende Befunde. Aber es zeigte sich kein greifbarer Unterschied. Versuchs- wie Controlthiere bekamen ausgedehnte Tuberculose. Ich verringerte nun die Dosis noch mehr, bis 0,0002 mg Bacillen pro Thier.

Tabelle 9.

Bezeichnung	Controle oder Versuch	Gestorben bzw. getödtet	Dauer Tage	Körpergewicht Anfang	Körpergewicht Ende	Differenz	Lungenoberfläche linke Lunge	Lungenoberfläche rechte Lunge	Drüsen an:
0_3^{II}	Vers.	getödtet	70	295	400	+115	zahlreiche verkäste Herde	stecknadelkopfgr. Herde	Kiefer Bronchien } tuberculös
4	do.	do.	70	295	322	+ 27	vereinzelte kl. Herde, keine Verkäsung		Bronchien } tuberculös
1	Contr.	gest.	52	296	260	— 36	ganz durchsetzt von miliaren Herden		Leisten } tuberculös
2	do.	getödtet	70	290	420	+130	kleine und grosse Herde, zum Theil mit Verkäsung		Bronchien } tuberculös

In diesem Falle (Tab. 9) schien der Versuch ein günstiges Ergebniss zu haben, denn erstens starb das Controlthier spontan, wogegen beide Versuchsthiere getödtet werden mussten, und dann waren die Lungenherde bereits weiter fortgeschritten.

In weiteren Versuchsreihen prüfte ich das Verhalten von Kanincheninfectionen. Ich inficirte die Thiere durch Einspritzen von Tuberkelbacillen-



aufschwemmung in die Ohrvene, ebenso wie es Aufrecht[1]) in seinen Versuchen zur Klärung der Entstehung der Lungenschwindsucht gemacht hat. Kaninchen haben ja für Tuberkelbacillenversuche den grossen Vortheil, dass es oft gelingt, chronische Processe zu erzeugen, aber andererseits unterliegt die Infectionsmöglichkeit unberechenbaren individuellen Schwankungen.

Hierdurch missglückte ein Theil der Versuche, da die gleichmässige Infection von Versuchs- und Controlthieren grosse Schwierigkeiten macht. Ich werde hierüber später, im Anschluss an Untersuchungen, die noch nicht abgeschlossen sind, berichten.

b) Hundeversuche.

Klarere Resultate zeigten dagegen Hundeversuche. Die Thiere wurden tracheotomirt und mit Canülen versehen. Nach meist 8—14 Tagen, wenn die Wunden gut verheilt waren und die Thiere sich vollständig an das Canülenathmen gewöhnt hatten, mussten dieselben Tuberkelbacillen inhaliren.

Hierzu wurden die Thiere in Seitenlage aufgebunden und durch die Trachealcanüle ein kurzer dickwandiger Schlauch bis in die Trachea geführt. Das äussere Ende des Schlauches trug einen Trichter, gegen dessen Centrum ein fixirter Buchner-Spray die Tuberkelbacillenaufschwemmung zerstäubte. Um eine Schluckpneumonie zu vermeiden, war durch entsprechendes Gefälle dafür gesorgt, dass etwa sich ansammelnde Flüssigkeit aus dem Trichter nach aussen ablaufen musste.

Der erste Versuch verlief in der folgenden Weise: I. Versuchs- und Controlhund werden am 2. Juni tracheotomirt und mit Canüle versehen. Am 23. Juni wird durch die Canüle ein Gummikatheter eingeführt und gegen den angeschlossenen Trichter in der oben angegebenen Weise Tuberkelbacillen versprayt. Hierzu wurden 107 mg einer dreiwöchigen Agarcultur in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, verwendet. Der Spray wurde durch eine Pumpe betrieben, die pro Minute 60 Stösse machte, jeder Hub förderte 175 ccm Luft. Es wurde 10 Minuten lang gesprayt und nach 5 Minuten Pause nochmals 5 Minuten. Der Versuchshund wurde vom 25. Juni ab täglich 3 Stunden bei 10 pCt. O_2 gehalten.

Die Körpergewichte waren:

	2. 6.	23. 7.	6. 8.
Versuchshund:	6900	7450	8050
Controlhund:	6700	7550	7650

Am letzteren Tage wurden die Thiere getödtet. Die Section ergab folgenden Lungenbefund (siehe nebenstehende Tabelle 10).

In beiden Fällen ist es zu einer ausgedehnten Lungenphthise gekommen, aber immerhin zeigt der Controlversuch etwas reichlichere Tuberkel und sind die Erkrankungsherde weiter vorgeschritten, was aus der centralen Verkäsung der Tuberkelknötchen hervorgeht. Da es sich um Zufälligkeiten handeln konnte, so habe ich weitere Hundeversuche angestellt.

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 94. S. 308.



Tabelle 10.

Rechte Lunge	Versuchsthier	Controlthier	Linke Lunge	Versuchsthier	Controlthier
Spitzen-lappen	Oberer Rand bis 2 cm einwärts stecknadelkopfgrosse graue Herde.	Zahlreiche zum Theil in einander überfliessende Herde m. gelb. Centrum, dazwischen zahlreiche kleine graue.	Spitzen-lappen	Vereinzelte stecknadelkopfgrosse Herde.	Zahlr. stecknadelkopf- bis 2 mm grosse Herde.
Cardialer Lappen	Einige graue Herdch.	Stecknadelkopfgrosse graue Herde.	Cardialer Lappen	do.	Hirsekorngr. Knötchen.
Basis-lappen	Later. Seite: 6 Herdchen wie oben. Mediast. Seite: zahlreiche.	Later. Seite: sehr kl., in Gruppen zusammenstehende Herde. Med. Seite: einzelne gröss. graue u. gelbe Herde.	Basis-lappen	Zahlreiche stecknadelkopfgross. Herde, nur im untersten Theil vereinz. hirsekorngrosse.	Zahlr. graue Herde.
Mediastin. Lappen	Cardiale Seite: zahlreiche Herdchen wie oben. Diaphragmale Seite: einige wie oben.	Card. Seite: mehrere Herde m. gelb. Centrum. Diaphr. Seite: einzelne graue stecknadelkopfgrosse.			

Versuch II unterscheidet sich nur dadurch von Versuch I, dass ich abwechselnd den Spray $^1/_2$ Minute in Thätigkeit hielt und dann 1 Minute Pause machte. In dieser Weise verfuhr ich 10 Minuten lang; ich hoffte dadurch den Infectionsstoff mehr in den Lungen zu vertheilen. Die Tracheotomie der Thiere erfolgte am 2. März, die Infection am 17. März; die Behandlung begann am 19. März.

Die Körpergewichte waren:

	2. 3.	20. 4.	18. 5.	28. 5.
Versuchsthier:	5500	6150	6900	8350
Controlthier:	5520	6450	6500	6800

Die Section ergab folgenden Lungenbefund (Tab. 11):

Tabelle 11.

Rechte Lunge	Versuchsthier	Controlthier	Linke Lunge	Versuchsthier	Controlthier
Spitzen-lappen	In einer Ecke zusammenliegend 12 gelbgraue Herdchen.	—	Spitzen-lappen	—	Zahlr. hirsekorn- bis linsengr. H.
Cardialer Lappen	—	—	Cardialer Lappen	—	Zahlr. stecknadelkopfgr. Herde.
Basis-lappen	5 stecknadelkopfgrosse Herde.	5 kirschkerngrosse erhabene Herde.	Basis-lappen	8 kleinste punktförmige Herdch. zu 2 und 3 zusammenliegend.	Einzelne bis linsengrosse Herde.
Mediastin. Lappen	—	Ein mehrere Millimeter grosses hartes Tuberkelknötchen.			

In diesem Falle war die Differenz sehr deutlich, was sich ohne weiteres aus einem Vergleich ergiebt. Die Tuberculose hatte sich bei



dem Controlthier stärker ausgebreitet und war bei weitem mehr vorgeschritten.

In dem dritten Versuch hatte ich wieder die Infectionsweise etwas modificirt; als Sprayflüssigkeit verwandte ich eine Aufschwemmung von 69 mg Tuberkelbacillen in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung; bei 25 Kolbenstössen pro Minute wurde 10 Minuten lang gesprayt.

Die Tracheotomie erfolgte am 26. September, die Infection am 28. September. Das Controlthier ging am 26. October ein, das Versuchsthier wurde getödtet.

Der Lungenbefund ergab (Tab. 12):

Tabelle 12.

Rechte Lunge	Versuchsthier	Controlthier	Linke Lunge	Versuchsthier	Controlthier
Spitzen-lappen	Zahlreiche graue, bis linsengrosse Herde.	Sehr zahlreiche hirsekorn- bis linsengrosse Knötchen.	Spitzen-lappen	—	Zahlr. hirsek.- bis linsengr. Knötchen.
Cardialer Lappen	—	—	Cardialer Lappen	—	—
Basis-lappen	—	—	Basis-lappen	—	Weniger zahlr. wie oben.
Mediastin. Lappen	—	Dasselbe wie oben.			

Wenn auch die Section die Todesursache des Controlhundes nicht ganz geklärt hat, so zeigen immerhin die Lungen bei beiden Hunden deutliche Unterschiede.

Ueberblickt man das gesammte Material der Infectionsversuche, so ergiebt sich, dass ein therapeutischer Effect nicht von der Hand zu weisen ist und zwar wird derselbe am deutlichsten in den Fällen, wo es uns gelungen ist, entweder eine ziemlich chronische Erkrankung zu erzeugen, oder wo wir nur eine schwache Infection gesetzt hatten.

Es lag nun nahe, auch andere als tuberculöse Veränderungen der Lungen auf ihre therapeutische Beeinflussbarkeit durch unsere Methode zu untersuchen. Ich suchte daher in weiteren Versuchen pneumonische Veränderungen hervorzurufen. Dabei ergaben sich aber ziemliche Schwierigkeiten.

Es gelingt zwar mit manchen der Methoden, die zur artefaciellen Hervorrufung von Pneumonien angegeben sind, solche Zustände zu erzeugen. Aber es gelingt nie mit absoluter Sicherheit. Das war aber nöthig, wenn wir eindeutige Resultate erzielen wollten, da wir den Einfluss unserer Therapie nur beurtheilen können, wenn wir ganz gleichmässige Controlthiere haben.

Ich habe zunächst versucht, durch directe Injection abgeschwächter Pneumokokkenstämme bei Kaninchen Pneumonien zu erzeugen. Weiterhin bin ich in der Weise wie Dürk[1]) vorgegangen und habe Thiere zuerst längere Zeit im Brutschrank gehalten und dann grösserer Kälte

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 58. S. 440.



durch Eintauchen in Eiswasser ausgesetzt. Ich habe auch beide Methoden in der Weise combinirt, dass ich zuerst Bacillen injicirte und dann die Thiere durch Kälteeinwirkung zu schwächen suchte oder umgekehrt, erkältete Thiere mit Bacillen inficirte. Ferner habe ich den Thieren gleichzeitig Bacillen und reizende Staubarten intratracheal beigebracht. Das Ergebniss ist immer das gleiche: es gelingt mit den meisten dieser Methoden pneumonische Infiltrate zu machen, aber es gelingt nicht mit Sicherheit, durch eine bestimmte Infectionsdosis ein stets gleiches klinisches und anatomisches Bild hervorzurufen.

II. Staubschädigungen.

Brauchbare Resultate habe ich nur erhalten, wenn ich entsprechend dem Vorgange Dürk's Thomasphosphatmehl von der Trachea aus injicirte. Hierbei erhielt ich in gleichmässig ausgeführten Versuchen gut übereinstimmende Bilder.

Im Einzelnen ging ich in der Weise vor, dass ich dem in Rückenlage aufgebundenen Kaninchen die Luftröhre eröffnete, ein dünnes, abgebogenes Rohr möglichst tief bis in die Bifurcation einführte und dann die gleiche Menge Thomasphosphatmehl in das Rohr brachte und durch einen Ball, wie er üblich ist bei Kehlkopfinsufflationen, einblies. Dabei wurde jedesmal der Staub durch dieselbe Anzahl Ballcompressionen hineinbefördert.

Im Folgenden gebe ich zunächst in Kürze die Versuchsprotokolle:

Protokoll I.

Kaninchen 2 und Controlthier 2 bekamen am 6. September Abends zwischen 6 und 7 Uhr gleichzeitig in der oben beschriebenen Weise Thomasphosphatmehl eingespritzt. Das Versuchsthier wurde vom 7. ab täglich 3 Stunden Vormittags bei 10 pCt. Sauerstoff gehalten.

Die Gewichte der beiden Thiere verhielten sich während der Versuchszeit folgendermaassen:

	6. 9.	13. 9.	19. 9.
Versuchsthier 2:	2270 g	2380 g	2460 g
Controlthier 2:	2250 g	2150 g	2280 g

An letzterem Tage wurden beide Thiere getödtet.

Die mikroskopische Untersuchung der Lungen ergab:

Versuchsthier: Geringes Randemphysem, mässige Stase des Interstitiums, kleine umschriebene peribronchitische Infiltrationen.

Controlthier: Grosse bronchopneumonische Herde, die ineinander übergehen, peribronchiale Lymphdrüsen enthalten reichlich Staubpartikel, ebenso einzelne Alveolen. Schleimhaut der Bronchien desquamirt und theilweise abgehoben.

Protokoll II.

Kaninchen 3 und Controlthier 3 bekamen am 7. September Morgens zwischen 9 und 10 Uhr intratracheal Thomasphosphatmehl. Am 8. September Beginn der Kastenbehandlung in gleicher Weise wie oben. Die Gewichte waren folgende:

	7. 9.	13. 9.	19. 9.
Versuchsthier 3:	1910 g	1980 g	2160 g
Controlthier 3:	2160 g	1710 g	1635 g †



Entsprechend diesem differenten Körpergewicht war auch der klinische Befund; das Controlthier machte namentlich in den letzten Tagen einen sehr elenden Eindruck. Am 12. September trat an der linken Brustseite ein Hautemphysem auf, das sich über den ganzen oberen Rücken bis auf die Vorderseite ausdehnte. Unter steigender Dyspnoe ging das Thier am 19. September ein.

Das Versuchsthier wurde durch Chloroform getödtet. Die Temperaturcurve zeigte nichts Charakteristisches.

Das Wichtigste aus dem Sektionsbefund der beiden Thiere ergiebt:

Versuchsthier: Trachealwunde reactionslos verschorft, Lungen o. B.

Controlthier: Trachealwunde reactionslos verschorft. Hautemphysem am Rücken, Vorderbeine, Hinterbeine bis Oberschenkel, jedoch Brust und mittleren Theil des Bauches freilassend; linke Pleura pulmonalis über Oberlappen und Pleura costalis in derselben Gegend mit Fibrin bedeckt, linker Oberlappen grau-bläulich, vermehrte Consistenz, geringer Luftgehalt. Auf der Vorderseite derbe, höckerige Knoten, gegen die Umgebung scharf abgegrenzt; ebensolche Resistenzen fühlt man im Gewebe.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt:

Versuchsthier: Geringe Stase, kleine verdichtete Herdchen, meist peribronchial, in den Unterlappen etwas grösser, ganz vereinzelte Staubpartikel in den Alveolen.

Controlthier: Sehr starke Stase und gemischtzellige Infiltration des Interstitiums diffus durch die ganze Lunge, in grösseren Bezirken Alveolen ganz mit Exsudat und rothen Blutkörperchen gefüllt.

Protokoll III.

Kaninchen I und Controlthier I wurden wie die vorhergehenden am 21. September injicirt. Am 22. September Beginn der Kastenbehandlung. Am 28. September wurden beide Thiere getödtet. Während dieser Zeit fiel das Gewicht des Versuchsthiers von 4550 auf 3520, das des Controlthiers von 4500 auf 3200.

Die Section ergab als makroskopischen Befund bei dem Versuchsthier nichts Besonderes, bei dem Controlthier eine stark dunkelrothe Imbibition beider Unterlappen.

Bei der mikroskopischen Verarbeitung zeigte sich:

Versuchsthier: Geringe Stase im interstitiellen Gewebe, vereinzelte, fleckweise gelegene Infiltrationsherde.

Controlthier: Sehr starke Stase, gleichmässige Infiltration namentlich der Unterlappen, am stärksten in den peribronchialen Alveolen, vereinzelt Staubpartikel.

Diese Versuche haben im Wesentlichen ergeben, dass die unbehandelten Thiere ausgedehnte bronchopneumonische Processe bekamen, während bei den behandelten nur kleine umschriebene Infiltrate zu finden waren. Wichtig erscheint mir auch, dass bei den Controlen noch mehr Reste des eingeblasenen Thomasphosphatmehles zurückblieben.

Auch bei objectivster Werthung der Befunde muss man die schwereren anatomischen Veränderungen bei den Controlen zugeben. Dieses Ergebniss lässt auch den früheren Versuch (Seite 246) mit Injection von tuberkelbacillenhaltigem Material intratracheal verstehen. In jenem Versuch war offenbar die Wirkung der Flüssigkeit bedeutender als der in ihr suspendirten Bacillen und so war es zu einem Bilde gekommen, das pathologisch-anatomisch mancherlei Aehnlichkeiten hat mit der arteficiellen Pneumonie bei Thomasphatmehlinsufflation.



Schlussfolgerung.

Die mitgetheilten Versuchsreihen genügen zwar noch nicht zur Klärung der Frage, ob es gelingt experimentell gesetzte Lungenveränderungen durch Aenderung des O_2-Gehaltes der Athmungsluft zu heilen. Aber immerhin ist der günstige Einfluss unverkennbar. Die besten Erfolge erzielten wir:

1) bei Tuberculosen, in denen es uns gelungen war, ein einigermaassen chronisches Krankheitsbild zu erzeugen, und

2) bei Infiltrationen, die durch Hineinbringen von Fremdkörpern in den Respirationstractus hervorgerufen waren.

Dadurch sind uns die Richtlinien für die weiteren Versuche gegeben.

Die diesbezüglichen Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, doch hoffe ich, in Bälde darüber berichten zu können.



XVII.

Aus der medicinischen Klinik in Lemberg
(Vorstand: Prof. Dr. A. Gluzinski).

Stoffwechselversuche bei Atophandarreichung.

Von

Dr. **W. Skórczewski** und Dr. **J. Sohn.**

Durch die Veröffentlichung der Arbeiten von Nicolaier und Dohrn über den Einfluss der (2) Phenyl-Chinolin-(4) Carbonsäure (Atophan) auf die Ausscheidung der Harnsäure, schien das lange Streben der Chemiker nach solchem Mittel gelöst zu sein. Bald darauf folgten Bestätigungen dieser Befunde seitens der Kliniker und man konnte sich leicht überzeugen, dass nach Darreichung von Atophan der Organismus mit einer grösseren Harnsäureausscheidung reagirte.

Auf Veranlassung unseres Chefs, Prof. A. Gluzinski, haben wir Untersuchungen über den Einfluss des Atophans auf den Stoffwechsel bei Gichtikern und Gesunden unternommen, da dieses bei uns noch nicht Gegenstand der genaueren Nachforschungen war.

Bereits am Anfang unserer Arbeit haben wir im Atophanharn einige charakteristische Reactionen bemerkt, die auf die Anwesenheit eines farbigen Körpers hindeuten sollten, was wir schon in Kürze in der Wien. klin. Wochenschr. 1911, No. 49, mitgetheilt haben.

Im Jahre 1905 hat H. Fühner bei der Chinolindarreichung im Harn von Thieren eine farbige Reaction bemerkt, die er Talleiochinreaction nannte: nach Zusatz von verdünnter Salzsäure zum Aetherextract eines Chinolinharnes erfolgte grüne oder blaue Färbung der Säure. Das Auftreten dieser Reaction führte Fühner auf die Oxydation des Chinolins zu 5-6 Oxychinolin zurück. Diesen Körper aber zu isoliren war er nicht im Stande. Führen wir die Talleiochinreaction im Atophanharn aus, so färbt sich der Aetherextract bräunlich-roth, während die Salzsäure eine gelbe Verfärbung annimmt. Diese Reaction wäre also der schon von uns angegebenen Reaction (I) mit Salzsäure analog.

Der nach Darreichung von Chinolin erhaltene Harn mit Salzsäure zum Sieden erhitzt, giebt nach Zusatz von Ammoniak grüne Färbung — der Atophanharn verhält sich dieser Reaction gegenüber negativ; jedoch tritt langsam nach Zusatz von Ammonsulfat und Ammoniak zu frisch gelassenem Atophanharn grüne Färbung auf (III).

Mit Phosphor-Wolframsäurelösung giebt der Atophanharn einen gelben Niederschlag (II). Sowohl dieser in Alkalien gelöste Niederschlag, wie

auch das Filtrat, geben alle für Atophanharne charakteristischen Reactionen.

Was das Auftreten der Diazoreaction (IV) im Atophanharn betrifft, haben unsere weiteren Untersuchungen gezeigt, dass sie immer nach Darreichung einer mässigen, nicht giftig wirkenden Dosis von Atophan vorkommt. Dieses ist von um so grösserer Bedeutung, als es bekannt ist, dass die Diazoreaction bisher nur nach Darreichung einer grösseren, giftig wirkenden Dosis von Phenolverbindungen, Morphium, Chrysarobin und Alkohol beobachtet wurde. Nach längerer Atophandarreichung nimmt die anfangs stark auftretende Diazoreaction an Intensität allmählich ab, ja sie verschwindet sogar gänzlich. Wir konnten auch bemerken, dass die Intensität der Reaction nach längerem Stehenbleiben des Atophanharnes oder nach Concentration des Harnes durch Abdampfen zunimmt. Diese Reaction absorbirt auch die blauen und violetten Strahlen des Spectrums, wodurch seine Aehnlichkeit mit der bei manchen Krankheiten auftretenden Diazoreaction desto wahrscheinlicher erscheint.

Der Atophanharn giebt manchmal ganz schwache, für Phenole charakteristische Reactionen mit Bromwasser ab; auch der nach Zusatz von Millon'schem Reagens erhaltene Niederschlag ist schwach schmutzig-rosa gefärbt. Das konnte darauf hinweisen, dass das Atophan einem Oxydationsvorgange im Organismus unterliegt.

Unsere Untersuchungen über die im Organismus erfolgten Zersetzungsproducte des Atophans und zum Isoliren dieser Körper im Atophanharne unternommene Bemühungen gehören dem Bereich dieser Mittheilung nicht an, da sie anderweit veröffentlicht werden sollen. Wenden wir uns also der klinischen Seite der Atophanwirkung zu.

Atophan haben wir verschiedenen Kranken dargereicht, um eine grössere Menge Harn zu sammeln und nur selten konnten wir bei einer Dosis von 3 g täglich Nebenerscheinungen bemerken. Die Kranken klagten über Kopfschmerzen, Druckgefühl in der Magengegend, auch manchmal über Stuhlverstopfung. Bei einer Kranken mit Asthma bronchiale trat eine halbe Stunde nach der Atophandarreichung ein so starker Asthmaanfall auf, der 2 Tage anhielt, wie wir ihn weder früher noch später bei derselben Kranken beobachten konnten.

Zu den Stoffwechselversuchen benutzten wir 3 Kranke; bei zweien konnten wir Gicht sicher ausschliessen, der dritte war ein typischer Gichtiker. Seine Krankengeschichte wollen wir hier kurz angeben.

Journ.-No. 74. Bett No. 10. H. B., 47 Jahre alt, Taglöhner. Erblich, was Gicht anbelangt, nicht belastet. Im 32. Lebensjahr erkrankte er an Pneumonie, früher war er immer gesund. Seit 7 Jahren anfallsweise auftretende Schmerzen in den Fuss- und Handgelenken mit Röthung und Schwellung der Gelenke verbunden. Seit 4 Jahren wegen immer wiederkehrenden Schmerzen oft arbeitsunfähig. Alkoholabusus nicht vorhanden. Fleisch wurde nur einmal wöchentlich genossen.

Status praesens: Die Athmungsorgane ausser beiderseitigen pleuritischen Schwarten ohne Veränderungen. Herz normal. Leber und Milz nicht vergrössert. Die Ellenbogen-, Knie-, Tarsal-, Metatarsal- und Carpalgelenke, sowie die kleinen Gelenke der Finger und Zehen zeigen Verdickungen der Kapsel und Deformationen. In



der Gegend der beiden Ellenbogengelenke und an den Ohrmuscheln deutliche Tophi. Im Harn ist weder Eiweiss noch Zucker vorhanden.

Diagnose: Arthritis urica.

Verlauf: 4. November. Der Kranke klagt über Schmerzen im Carpalgelenk und in den Zehen.

7. Nov. Schmerzendes Oedem im rechten Carpalgelenke.

4. Nov. In der Nacht Schmerzen im Kniegelenke.

14.—20. Nov. 3 g Atophan täglich.

15. Nov. Schmerzen im linken Carpalgelenke.

16. Nov. Schmerzen in beiden Carpalgelenken.

19. Nov. Schmerzende Röthung der Haut längs des Radius vom Carpal- bis zum Ellenbogengelenke.

24. Nov. Schmerzen in den Kniegelenken beim Gehen.

30. Nov. Schmerzen im linken Ellenbogen- und Carpalgelenk.

4.—10. Dec. 3 g Atophan täglich.

12. Dec. Schmerzendes Oedem im linken Kniegelenke.

31. Dec. 3 g Atophan.

3. Jan. 1912. Idem.

6. Jan. Idem.

Während der ganzen Beobachtungszeit war die Temperatur immer unter 37 ° C.

Beim Verlassen der Klinik: Patient empfindet Schmerzen nur beim Treppensteigen in den Kniegelenken; die letzten Wochen des Aufenthalts in der Klinik verliefen ohne Anfälle. Patient sieht viel besser aus, Gewichtszunahme 3 kg. Alle Gelenkverdickungen sind ziemlich zurückgegangen, besonders die Verdickungen in den Kniegelenken; einige Tophi sind verschwunden, die übrigen zeigen weichere Consistenz.

Bei der N-Bilanzzusammenstellung (Tab. I u. II) verabreichten wir unseren Kranken: 150 g Rind- oder Kalbfleisch, 1 Liter Milch, ca. 50 bis 70 g Butter, 50 g Käse, 120 g Reis, 200—500 g Semmel oder Simonsbrot. N wurde im Stuhl und Harn mittels Kjeldahl bestimmt, zur Bestimmung des Ammoniaks bedienten wir uns der Methode von Folin, die Aminosäuren und der peptidgebundene Stickstoff wurden mittels der modificirten Methode von Sörensen-Henriques bestimmt, zur Bestimmung der Purinbasen benutzten wir die Methode von Krüger-Reich, zur Bestimmung des Harnstoffs die Methode Pflüger-Bleibtreu-Schöndorf's.

Zur Bestimmung der Harnsäure haben wir, um Fehler zu vermeiden, einige Methoden verwendet, von denen wir als die sicherste die von Wörner wählten. Die Methode von Schaffer scheint uns nicht geeignet zu sein, vorausgesetzt, dass die reducirenden Derivate des Atophans durch Ammoniak gefällt werden. Auch wären die Bestimmungen mit Silbernitrat nicht sicher, wenn die Atophanderivate einen Niederschlag geben möchten, sowie es mit den reinen Atophanlösungen der Fall ist.

Zur Bestimmung der Sulfate und gepaarten Schwefelsäure verwendeten wir die Methode von Folin, den Gesammtschwefel haben wir durch Oxydation mit Natriumperoxyd nach Modrakovski bestimmt, Kalk durch Fällung mit Ammonoxalat und aus dessen Filtrat die Magnesia mittels Ammoniak.

Unsere Untersuchungen theilten wir in 3 Perioden ein: die erste ist die vor der Darreichung des Atophans, die zweite die der Atophandar-

reichung und die ihr folgende ist die dritte. Mit dem Gichtiker führten wir drei Versuche aus: im ersten (Tab. I) handelte es sich um das Verhalten der N-Bilanz, nach längerem Darreichen von Atophan, im zweiten Versuche (Tab. III) verdient eine genaue Aufmerksamkeit das Verhalten des Neutralschwefels und im dritten Versuche (Tab. IV) verabreichten wir ihm Atophan nur jeden 3. Tag; hier tritt auch die Wirkung des Atophans auf die Harnsäureausscheidung am ersten Tage nach Darreichung deutlich hervor. Die II. und V. Tabelle gehören den Nichtgichtikern: in der zweiten ist die N-Bilanz zusammengestellt, die fünfte verdient ihre Aufmerksamkeit wegen der Bestimmungen der gepaarten Schwefelsäure. (Tabelle I.)

Tabelle I.

Datum	N-Einnahme	N-Ausfuhr im Harn	N-Ausfuhr im Koth	Verhältniss	Urinmenge	Harnstoff-N	pCt. d. Harnstoff-N zum Gesammt-N	Harnsäure-N	Purinbasen-N	Ammoniak-N	Aminosäure-N	Peptidgebund. N	Cl als NaCl	Phosphate als P_2O_5	Anmerkung
10. XI.	16,57	13,10	1,34	+ 2,13	1550	11,38	87	0,32	0,035	0,49	1,4		6,35	2,03	
11. XI.	16,52	6,54	0,33	+ 9,65	1060	5,79	88	0,19	0,005	0,2	0,09	0,56	5,56	0,89	Schmerzen i. d. Kniegelenken
12. XI.	15,02	12,88	2,28	— 0,12	1840	11,46	89	0,14	0,004	0,59	1,63		9,75	3,26	
13. XI.	14,85	13,55	0,54	+ 0,76	1760	11,40	84	0,15	—	0,58	1,59		9,24	2,29	
14. XI.	15,08	13,70	0,54	+ 0,85	1850	11,29	83	0,296	0,01	0,62	1,36		5,27	2,38	3 g Atophan tägl. Diazo +
15. XI.	14,67	8,26	1,08	+ 5,33	1400	—	—	0,14	0,011	0,52	0,15	0,65	4,9	1,57	Idem. Schmerzen i. d. Handgelenken.
16. XI.	14,35	7,53	1,08	+ 5,76	980	6,47	86	0,14	0,016	0,35	0,13	0,75	8,03	1,37	3 g Atophan tgl. Diazo +
17. XI.	15.30	10,40	1,47	+ 3,42	1940	9,26	89	0,21	0,088	0,35	0.35	0,38	7,08	2,11	Idem.
18. XI.	14,95	8,62	1,47	+ 4,85	1220	6,92	80	0,12	—	0,43	0,19	0,13	5,58	1,72	Idem.
19. XI	15,56	7,69	1,03	+ 6,84	1300	6,55	85	0,09	0,005	0,39	0,13	1,03	5,59	1,38	Idem. Schmerzen i. d. linken Unterarm. Hautröthung.
0. XI.	14,62	9,55	1,03	+ 3,94	1240	8,12	85	0,17	0,012	0,39	0,24	0.39	5,95	1,77	3 g Atophan tgl. Diazo +
21. XI.	14,21	6,99	1,03	+ 6,18	1400	6,19	88	0,07	0,019	0,26	0,20	0,34	6,3	1,34	Diazo Spur.
22. XI.	14,10	6,56	1,23	+ 6,32	1100	6,00	90	0,06	0,027	0,35	0,25	0.36	5,55	1,23	Idem.
23. XI.	14,89	13,39	1,23	+ 0,27	1200	12,50	93	0,16	0,033	0,52	0,42	1,02	8.94	2,27	Diazo —
24. XI.	14,47	8,37	1,23	+ 4,86	1200	7,76	92	0,09	0,023	0,28	0,3	0,49	9,06	1,71	Schmerzen i. d. Kniegelenken

H. B., 47 J. alt. Zusammenstellung des Stoffwechselversuches bei dem Gichtkranken. Atophandarreichung vom 14. XI. bis 20. XI.

Wir haben also in der ersten und zweiten Tabelle die N-Bilanzen zusammengestellt; die erste gehört dem Gichtiker, die zweite dem Nichtgichtiker. Beide Kranken, wie aus den Tabellen zu ersehen ist, befanden sich in einer starken Assimilationsphase, die durch Atophandarreichung nicht beeinträchtigt wurde. (Tab. II.)



Tabelle II.

Datum	N-Einnahme	N-Ausfuhr im Harn	N-Ausfuhr i. Koth	N-Bilanz	Urinmenge	Harnstoff-N	Harnstoff-N i. pCt.	Harnsäure-N	Purinbasen-N	Ammoniak-N	Aminosäure-N	Peptidgebund. N	Cl als NaCl	Phosph. als P_2O_5	Mineralschwefel als SO_3	Neutralschwefel als SO_3	Neutralschwefel in pCt.	Anmerkung
9. XII.	14,58	9,99	1,13	+3,46	700	8,98	89	—	0,003	0,62	0,1	0,66	6,47	3,55	0,82	0,13	16	
10. XII.	16,68	11.03	1,64	+4,01	1120	8,98	81	0,157	0,005	0,46	0,28	0,36	7,73	1,47	1,68	0,23	14	
11. XII.	15,18	11,13	0,58	+3,47	1200	9,77	87	0,172	0,004	0,63	0,29	0,36	7,52	3,26	1,87	0,26	14	
12. XII.	16,58	10,08	0,58	+5,92	1000	8,29	82	0,168	0,008	0,83	0,09	0,14	9,25	3,14	1,46	0,11	8	
13. XII.	14,12	11,04	0,92	+2,16	830	9,64	87	0,314	—	0,72	0,38	—	5,89	3,18	1,55	0,22	14	3 g Atophan tgl. Diazo +
14. XII.	15,29	10,05	1,63	+3,61	860	9,01	90	0,206	0,01	0,69	0,13	0,17	7,91	3,27	1,01	0,18	18	Idem.
15. XII.	14,68	8,79	0,91	+4,98	1460	8,28	94	0,111	0,008	0,71	0,95	0,04	9,93	2,64	0,87	0,27	31	Idem.
16. XII.	13,54	7,7	2,55	+3,29	840	6,99	90	0,196	0,004	0,59	0,15	0,58	5.37	2,23	0,98	0,27	28	Idem.
17. XII.	14,94	8,85	1,45	+4,64	1200	7,72	87	0,111	0,013	0,55	0,23	0,47	6,12	2,18	1,15	0,23	20	Diazo +
18. XII.	14,2	8,15	0,63	+5,42	950	7,35	90	0,076	0,012	0,55	0,28	0.53	4,18	3,23	1,18	0,09	8	Diazo Spuren
19. XII.	15,6	8.49	0,63	+6,48	660	6,38	82	0,101	0,016	0,45	0,09	0,56	3,49	2,87	1,23	0,1	8	
20. XII.	15,64	11,43	1,37	+2,84	900	9,74	84	0,144	0,022	1,1	0,11	0,74	4,59	4,81	1,73	0,13	8	

Journ.-No. 127, Bett 8. M. R., 28 J. alt. Induratio apicis. Caries costae. Zusammenstellung des Stoffwechselversuches beim Nichtgichtiker. Atophandarreichung vom 13. XII. bis 16. XII.

Gleich anderen haben auch wir nach der Atophandarreichung eine grössere Harnsäureausscheidung constatiren können: das trat am ersten Tage nach der Darreichung auf. Wird jedoch Atophan länger verabreicht, ist es leicht zu bemerken, dass die Durchschnittszahlen der Atophanperiode von den vor der Darreichung des Atophans constatirten nur wenig abweichen. So scheidet der Gichtiker vor der Darreichung (erster Versuch) durchschnittlich 0,6 Harnsäure pro die, während der Darreichung 0,48, in der letzten Periode 0,27 g aus. Dieser Versuch ist zwar nicht lehrreich, da der Gichtiker hier während der ganzen Zeit des Versuches in der für Gicht charakteristischen, negativen Phase der Harnsäureausscheidung sich befindet: auch die hier auftretenden Gichtanfälle konnten uns über die Ursache der hier kleinen Zahlen der Harnsäureausscheidung etwas erklären. Doch sehen wir auch hier eine deutlich auftretende grössere Harnsäureausscheidung am ersten Tage nach der Darreichung. Doch zeigt schon derselbe Kranke im zweiten Versuch (Tab. III) eine Vergrösserung der Harnsäureausscheidung im Durchschnitt um 0,05 pro die in der Atophanperiode. Der Nichtgichtiker zeigt Durchschnittszahlen von 0,5 in der ersten Periode, 0,6 in der zweiten und 0,3 in der dritten. Die grössten Unterschiede sehen wir in der Tabelle V; die Zahl der Harnsäure steigt von 0,4 zu 0,7 pro die. Die Atophandarreichung dauert hier aber nur 3 Tage. Am meisten charakteristisch für die Atophanwirkung ist der Versuch beim Gichtiker der Tabelle IV. Der Kranke bekam jeden vierten Tag 3 g Atophan und hier konnten wir uns überzeugen, dass die grösste Harnsäureausscheidung nach der ersten Dosis erfolgte und am längsten andauerte; auch folgte dieser keine negative Phase. Während der Effect jeder folgenden Darreichung

kaum so gross war, folgte auch ihnen eine viel kleinere Harnsäureausscheidung an den von Atophan freien Tagen; wenn es sich also hier um den Durchschnittseffect der Harnsäureausscheidung handeln möchte, scheint dieser noch hypothetisch zu sein.

Tabelle III.

Datum	Urinmenge	N-Ausfuhr	Harnstoff-N	Harnstoff-N in pCt.	Harnsäure-N	Purinbasen-N	Mineralschwefel als SO_3	Neutralschwefel als SO_3	Neutralschwefel in pCt.	Calc. als CaO	Magnesium als MgO	Acidität $^n/_1$ NaOH	$^n/_1$ HCl	Anmerkung
1. XII.	1640	9,61	6,86	71	—	0,011	1,11	0,16	14	0,4	0,13	1,9	2,9	Körpergew. 52,1 kg
2. XII.	1200	7,54	—	—	—	0,009	1,51	0,13	8	0,31	0,15	2,5	1,9	
3. XII.	1700	11,15	9,52	85	0,193	0,017	1,71	0,21	12	0,34	0,17	4,5	2,1	
4. XII.	1200	9,02	8,3	92	0,123	0,009	1,50	0,23	15	0,31	0,15	2,4	2,5	
5. XII.	1500	9,18	7.14	77	0,199	0,011	1,15	0,45	38	0,38	—	2,8	1,8	3 g Atophan. Diazo +
6. XII.	1300	8,67	8,23	95	0,169	0,013	0,91	0,35	38	0,29	0,21	2,7	2,5	Idem.
7. XII.	1520	6,53	5,69	91	0,137	0,005	0,69	0,19	27	0,26	0,11	3,3	1,6	Idem.
8. XII.	1940	8,55	7,72	90	0,278	0,024	1,00	0,48	48	0,31	0,15	4,7	1,9	Idem.
9. XII.	1300	7,02	6,46	92	0,092	—	0,95	0,13	14	0,23	0,14	2,4	2,5	Idem.
10. XII.	1830	11,19	9,73	87	0,196	0,007	1,22	0,54	44	0,36	0,13	3,3	2,2	Idem.
11. XII.	1520	9,32	8,34	89	0,146	0,011	1,12	0,22	19	0,27	—	2,8	2,6	Diaz + Körperg. 53 kg
12. XII.	1740	11,11	10,7	96	0,149	0,012	1,8	0,13	7	0,32	0,17	2,8	2,6	Schmerzen in d. Kniegelenken. Diazo Spur
13. XII.	1740	9,43	8,98	95	0,131	0,025	1,56	0,18	11	0,33	0,15	6,1	1,5	Diazo —
14. XII.	1820	11,41	10,88	95	0,174	0,005	1,79	0,19	11	0,26	0,17	2,3	2,4	12,74 NaCl (im Urin)
15. XII.	1560	10,58			0,26									3 g Atophan. 11,23 NaCl (i. Urin)

H. B., 47 J. alt. Der Gichtiker nimmt Atophan vom 5. XII. bis 10. XII. ein. Zusammenstellung der Mineral- und Neutralschwefelschwankungen während der Darreichung. Acidimetrie.

Tabelle IV.

Datum	Urinmenge	Gesammt-N	Harnsäure-N	Cl als NaCl	Anmerkung
28. XII.	2100	14,02	0,21	16,8	
29. XII.	1600	9,86	0,109	10,56	
30. XII.	1860	12,86	0,121	12,93	
31. XII.	1390	10,99	0,276	11,81	3 g Atophan Diazo +
1. I. 12	1900	12,42	0,181	15,29	
2. I.	2130	13,02	0,139	15,97	
3. I.	1300	8,77	0,227	8,19	3 g Atophan Diazo +
4. I.	2020	11,92	0,088	11,82	
5. I.	1620	7,51	0,083	11,42	
6. I.	1840	10,66	0,206	9,75	3 g Atophan Diazo +
7. I.	1160	8,15	0,083	8,87	
8. I.	2200	9,95	0,059	12,87	

H. B., 47 J. alt. Darreichung des Atophan jeden 4. Tag beim Gichtiker.

Interessant war bei unserem Gichtiker das Auftreten von Schmerzen während und nach der Darreichung von Atophan viel häufiger als vor

der Darreichung. Das stimmt mit den Angaben einiger Autoren, die dem Atophan sogar eine den Gichtanfall aufhebende Wirkung zuschreiben wollen, nicht überein. Könnten wir diese Erscheinung öfter in der Klinik constatiren, so wäre das von unzweifelhafter Bedeutung für die Klärung der Wirkung des Atophans, die bis jetzt dunkel geblieben ist.

E. Starkenstein konnte bei Thieren während der Atophandarreichung eine Verminderung des Allantoins im Harn constatiren; daraus sollte der Schluss gerechtfertigt sein, dass wir die Ursache der grösseren Harnsäureausscheidung in der nicht genügenden Oxydation zu suchen haben. Da aber solcher Schluss für den Menschen, wegen der kleinen Menge des Allantoins im Harne des letzteren nicht zulässig ist, schien uns interessant zu sein, wie sich das Verhalten der verschiedenen Producte beim Eiweisszerfall, während der Atophandarreichung gestalten wird. Der peptidgebunde Stickstoff, die Aminosäuren, der Ammoniak und Harnstoff unterliegen während der Atophandarreichung keinen besonderen Schwankungen. Es kann daraus gefolergt werden, dass trotz der wahrscheinlichen Oxydation, welcher das Atophan im Organismus unterliegt, die Oxydationsprocesse für die oben genannten Producte nicht beeinträchtigt werden.

Da die Theorie über die Entstehung der Harnsäure aus Nucleoproteidsubstanzen jeden Tag neue Anhänger gewinnt, wollten wir uns überzeugen, wie sich die Ausscheidung der Purinbasen unter der Darreichung von Atophan gestaltet. In der bisherigen Literatur über Atophan fanden wir keine Bemerkungen darüber und die Zahlen der I., II., III. und V. Tabelle scheinen für eine grössere Ausscheidung der Purinbasen in der dritten Periode zu sprechen, während wir eine geringere Ausscheidung in der zweiten Periode nicht bemerken können. Es soll hier noch angedeutet werden, dass die gesteigerte Ausscheidung der Purinbasen auf die negative Phase der Harnsäureausscheidung fällt und vielleicht konnte man aus diesen zwei Thatsachen auf ihren causalen Zusammenhang schliessen.

Die Bestimmung der Sulfate und des Neutralschwefels war für uns auch nicht ohne Bedeutung: im Falle die Diazoreaction mit irgendeinem schwefelhaltigen Körper im Zusammung stehen sollte (wir dachten anfangs nämlich an die Antoxyproteinsäure), war eine gesteigerte Menge des neutralen Schwefels zu erwarten. Da jedoch dieser Annahme das Uebergehen des die Diazoreaction gebenden Körpers in den Aetherextract widerspricht, wollen wir eher diese Reaction mit den im Harne vorkommenden Atophanproducten in Zusammenhang bringen. Dagegen finden wir den Neutralschwefel während der Atophandarreichung stark vermehrt. Deutlich tritt das in dem procentischen Verhältnisse des neutralen Schwefels zu den Sulfaten hervor. Bei Gesunden wie auch bei unseren Kranken beträgt der Neutralschwefel vor der Atophandarreichung 7—15 pCt., während wir in der Atophanperiode eine grössere, manchmal sogar doppelte Menge und mehr finden. Von den drei Kranken, bei denen der Neutralschwefel bestimmt wurde, zeigt der Gichtiker die grössten Zahlen, was unserer Ansicht nach nicht ohne Bedeutung ist.



Rührte die Vermehrung des neutralen Schwefels von der Vermehrung der Oxyproteinsäuren her, wie es aus den Arbeiten des Professors Bondzynski und seines Schülers Gavinski[1]) hervorgeht, könnten wir berechtigt sein zu schliessen, dass Atophan eine Vermehrung der Oxyproteinsäuren bewirkt. (Tab. V.)

Tabelle V.

Datum	Urinmengen	Gesammt-N	Harnsäure-N	Purinbasen-N	Cl als NaCl	Mineralschw. als SO_3	Neutralschw. als SO_3	Verhältniss d. Neutralschw. zum Mineralschwefel pCt.	Aromatischer Schwefel als SO_3	Anmerkung
11. I.	1150	12,84	0,162	0,006	7,88	1,787	0,117	6	0,117	
12. I.	1500	11,34	0,139	0,007	8,92	1,608	0,11	7	0,157	
13. I.	1100	10,16	0,124	0,007	11,55	1,599	0,12	8	0,133	
14. I.	1900	12,18	0,359	0,007	12,73	1,454	0,309	21	0,157	3 g Atophan tgl.
15. I.	1240	8,94	0,174	0,005	9,79	1,2	0,115	9	0,119	Idem.
16. I.	1560	9,06	0,181	—	10,45	1,133	0,225	20	0.096	Idem.
17. I.	1000	9,14	—	0,004	10,2	1,338	0,226	17	0,098	Idem.
18. I.	1500	11,76	0,197	0,012	13,35	1,678	0,321	18	0,138	
19. I.	900	11,81	0,113	0,013	10,53	1,97	0,354	17	0,149	

Journ.-No. 163, Bett 2. M. M., 34 J. alt. Atonia intestinorum. Gastroenteroptosis. Das Verhalten der Harnsäure, Purinbasen, des Chlors, des Mineral-Neutral- und aromatischen Schwefels nach Atophandarreichung.

Nach Fühner sollen die Producte des Chinolins den Organismus in einer Verbindung mit den gepaarten Schwefelsäuren verlassen. Das Verhalten der gepaarten Schwefelsäure während, vor und nach der Atophandarreichung sollte uns darüber Erklärung bringen. Die Untersuchungen in dieser Richtung, nämlich die Bestimmungen, des aromatischen Schwefels, führten zu keinem positiven Resultat.

Endlich, wie es aus den Anschauungen von M. Labbe und L. Furet (Revue de méd. 1911. März) zu erwarten war, die eine Retention der Chloride im Harn im Anschluss an die Retention der Purinbasen im Organismus constatirten, haben wir auch die Chloride im Harn bestimmt. Doch konnten wir diesen Befund nicht bestätigen; es lässt sich im Gegentheil mit der steigenden Harnsäureausscheidung eine, in keinem Zusammenhange mit der ausgeschiedenen Wassermenge stehende, Retention der Chloride bemerken, wie aus den Tabellen I, II, III und IV leicht zu ersehen ist. Aus Mangel einer genauen Cl-Bilanz ist irgendwelcher Schluss zwar mit etwaiger Reserve zulässig, doch ist es der Mühe werth, darauf eine genaue Aufmerksamkeit zu wenden. Diese Cl-Ausscheidung könnte ein wichtiges Merkmal für die Nierenfunktion sein, da eine andere Ursache dieser scheinbar auftretenden Cl-Retention kaum annehmbar ist.

In der Calcium-, Phosphor- und Magnesiumausscheidung, endlich im

1) W. Gavinski, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 58.



Verhalten der Alkalien zu den Säuren im Harn während der Atophandarreichung konnten wir keinen Unterschied constatiren.

Während wir auf den klinischen Werth der Atophandarreichung nicht eingehen, wollen wir zum Schluss auf einige aus unseren Untersuchungen hervorgehende Thatsachen hinweisen, welche auf die bis jetzt im Dunkeln gebliebene Atophanwirkung etwas Licht werfen könnte. Dieses wäre:

1. Das Auftreten der Diazoreaction;
2. die mit der negativen Phase der Harnsäureausscheidung gleichzeitig auftretende grössere Ausscheidung der Purinbasen;
3. Retention der Chloride gleich nach der Atophandarreichung, die für eine Aenderung der Nierenfunction sprechen könnte;
4. die gesteigerte Menge des neutralen Schwefels, welche für eine Vergrösserung der Menge der Oxyproteinsäure spricht und die Anschauungen Starkenstein's über den verminderten Oxydationsprocess des Organismus während der Atophandarreichung zu bestätigen scheint.

Endlich wollen wir noch bemerken, dass eine gesteigerte Menge des neutralen Schwefels bei Carcinom, beim Hungern und bei Chloroformnarkose zu finden ist, also ausschliesslich bei Kranken mit ernsten Störungen des Stoffwechsels. Obwohl Atophan von den Kranken ziemlich gut vertragen wird, muss doch aus der gesteigerten Menge des neutralen Schwefels auf sein für den Organismus nicht indifferentes Verhalten geschlossen werden. Man könnte zwar annehmen, dass das gesteigerte Vorkommen der Oxyproteinsäure (den grossen Zahlen des Neutralschwefels gemäss) irgendeinen Einfluss auf die Harnsäureausscheidung, wie auch auf die bisher unbekannten, bei dem geänderten Stoffwechsel des Gichtikers wirkenden Faktoren ausübe, vom Standpunkte unseres jetzigen Wissens jedoch müssen wir aus dem gesteigerten neutralen Schwefel auf einen verminderten Oxydationsprocess des Organismus schliessen, was bei der Anwendung des Atophans etwaiges Bedenken verlangt.

Literatur.

1. A. Nicolaier und M. Dohrn, Ueber die Wirkung von Chinolincarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 93.
2. E. A. Tschernikow und J. Magat, Zur Frage des Einflusses der Phenylcinchoninsäure auf die Harnsäureausscheidung bei Gicht und Rheumatismus. Uebersetzung aus Charkower med. Wochenschr. 1910.
3. E. Heller, Atophan bei Gicht und acutem Gelenkrheumatismus. Berl. klin. Wochenschr. 1911. No. 12.
4. W. Weintraud, Die Behandlung der Gicht mit Phenylchinolinsäure nebst Bemerkungen über die diätetische Therapie der Krankheit. Therapie d. Gegenwart. März 1911.
5. K. Georgiewsky, Phenylcinchoninsäure bei Gicht. Deutsche med. Wochenschrift. 1911. No. 22.
6. W. Weintraud, Zur Wirkung der (2)-Phenylchinolin-(4)-carbonsäure bei der Gicht. 28. Deutscher Congress f. inn. Med. 1911.

7. E. Starkenstein, Ueber die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1911. Bd. 65.
8. E. Frank und B. Bauch, Ueber den Angriffspunkt des Atophans bei seiner Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung. Berl. klin. Wochenschr. 1911. No. 32.
9. B. Bauch, Ueber die Einwirkung der (2)-Phenylchinolin-(4)-carbonsäure (Atophan) auf den Harnsäurestoffwechsel des gesunden und gichtkranken Menschen. Arch. f. Verdauungskrankh. 1911. November.
10. G. Zücher, Ueber die Diagnose der Gicht durch Atophan. Berl. klin. Wochenschrift. 1911. No. 47.
11. W. Skórzewski und J. Sohn, Ueber einige im Atophanharne auftretende charakteristische Reactionen. Wien. klin. Wochenschr. 1911. No. 49.
12. H. Fühner, Ueber das Verhalten von Chinolin im Thierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 55. No. 27.
13. A. Plehn, Zur Kenntnis der Wirkungsweise der Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) bei chronischer Gicht. Deutsche med. Wochenschr. 1912. No. 3.
14. K. Fromherz, Zur Kenntnis der Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure auf den Purinstoffwechsel des Hundes. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 35. H. 6.
15. Weintraud, Klinische Erfahrungen mit Atophan nebst Bemerkungen über Gicht und harnsaure Diathese. Therap. Monath. 1912. No. 1.



XVIII.

Aus der medicinischen Poliklinik zu Tübingen.
(Vorstand: Prof. Otfried Müller.)

Zur Frage des Herzschlagvolumens.

(I. Mittheilung.)

Von

Prof. **Otfried Müller,** Vorstand der Poliklinik. und Dr. **Konrad Finckh,** Assistent der Poliklinik.

(Mit 5 Curven im Text.)

Es ist für den Arzt von Wichtigkeit, zu wissen, welchen Einfluss so viel benutzte therapeutische Maassnahmen, wie die Bäder, auf das Herz ausüben. Man hat daher seit langem versucht, mit den allerverschiedensten Methoden der Lösung dieser Frage näher zu treten. Nachdem sich gezeigt hatte, dass man mit der Blutdruckmessung hier zu keinen sicheren Resultaten gelangen könne, waren es in neuerer Zeit im Wesentlichen zwei Methoden, die dieses Ziel erstrebten. Auf der einen Seite suchten O. Müller und seine Mitarbeiter mittelst einer Combination von Plethysmographie peripherer, wie centraler Strombahnen, von Blutdruckmessung und von sogenannter centraler Flammentachographie, auf der anderen Zuntz und seine Schüler (Bornstein und Plesch) mittelst verschiedener gasanalytischer Methoden, die klinisch so wichtige Frage des Herzschlagvolumens und seiner Aenderungen beim Menschen zu lösen.

O. Müller und Veiel (1) kamen dabei zu dem Resultat, dass Bäder unterhalb des Indifferenzpunktes (ca. 34° C.), soweit sie nicht mit einer Bewegung des Wassers (sensibler Reizung) verbunden sind, das Schlagvolumen herabsetzen, während Wasserapplicationen oberhalb des Indifferenzpunktes es steigern. Zugleich konnten sie auch nachweisen, dass Kohlensäurezusatz zum Bade in verhältnissmässig kräftiger, Sauerstoffzusatz in geringer Weise die vom Herzen bei der einzelnen Contraction geförderte Blutmenge vermehrt. Diese Ergebnisse stehen mit bekannten physiologischen Thatsachen in gleicher Weise in Einklang, wie mit der klinischen Erfahrung. Erfahrungsgemäss wirken Eingriffe, die, wie kalte Bäder, durch energische Gefässcontraction eine starke Blutdrucksteigerung hervorrufen, im allgemeinen verringernd auf das Herzschlagvolumen ein. Das Herz sucht, wenn es von dem in Frage kommenden Reiz nicht gerade direct zu vermehrter Thätigkeit angespornt wird, in der Regel eine, von den Gefässen ausgehende Blutdrucksteigerung, durch Herabsetzung der eigenen Schöpfarbeit und Frequenz in Grenzen zu halten. [C. Hirsch (2), Depressor.]

Auf der anderen Seite musste man erwarten, dass intensiv warme Bäder eine starke Vermehrung der Herzleistung mit sich brächten. Das ergab sich einmal aus der klinischen Erfahrung, wonach herzschwache Personen in heissen Bädern jeder Art so leicht Collapsen ausgesetzt sind, und zweitens aus der theoretischen Ueberlegung, dass die am Herzgesunden im heissen Bade zu beobachtende Blutdrucksteigerung bei stark erweitertem Gefässsystem in Erscheinung tritt, mithin also nur durch eine starke



Vermehrung des Minutenvolumens bedingt sein kann. Dass diese, nothwendig zu postulirende, kräftige Zunahme des Minutenvolumens, nicht allein durch die Steigerung der Schlagfrequenz bedingt sein konnte, ergab sich aus der Erfahrung, dass auch die an heisse Bäder gewöhnten Personen, welche keine bedeutende Frequenzzunahme im heissen Bade bekommen, die Blutdrucksteigerung nicht vermissen lassen. Dass kohlensäurehaltige Soolbäder das Herzschlagvolumen steigern und überhaupt vermehrte Ansprüche an das Herz stellen, ist schon vor den Müller-schen Untersuchungen von Strasburger (3) auf Grund von Blutdruckmessungen angenommen worden. Diese Annahme steht ebenfalls wiederum mit praktischen, wie theoretischen Erfahrungen in Einklang. Stärker decompensirte Patienten collabiren gelegentlich in Kohlensäurebädern, und Kauchers (4), Hegglin (5) und Grossmann (6) haben im v. Basch-schen Laboratorium gezeigt, dass sensible Hautreize (wie sie das Kohlensäurebad neben den chemischen mit sich bringt) die vom Herzen geförderte Blutmenge vermehren.

Im Gegensatz hierzu ist nun vor einiger Zeit von F. Kraus (7) mitgetheilt worden, dass bei einem gesunden Menschen nach der Plesch-schen Methode das Herzschlagvolumen in der Ruhe 61,2 ccm, im heissen Bad von 42° C. 49,0, im kühlen Wasserbad von 22° C. 63,4, im kühlen Kohlensäurebad von 26° C. aber 42,3 ccm betragen habe. Das wäre ein Sinken der vom Herzen beim einzelnen Schlag geförderten Blutmenge im heissen und im Kohlensäure-, ein Steigen im kalten Bade. Ein gleicher Befund ist in neuester Zeit bezüglich warmer und kalter Bäder von Bornstein mittelst seiner Stickstoffmethode erhoben worden.

Bei diesem Gegensatz der Resultate erschien es angesichts der praktischen Bedeutung der Frage geboten, durch den Thierversuch, unter Anwendung einwandfreier Methoden, Klarheit zu schaffen. Als Methode zur Controle der im Bade eintretenden Aenderungen des Herzschlagvolumens haben wir die Herzplethysmographie, als Versuchsthiere Katzen und Hunde gewählt.

Herzplethysmographische Untersuchungen sind zuerst von François Frank (8) und Stefani (9) im Jahre 1877, weiter von Knoll (10) und besonders von Tigerstett und Johannson (11) im Jahre 1889, sodann von Roy und Adami (12) und Hill und Barnard (13), in neuerer Zeit besonders von Henderson (14), Rotberger (15), Lendorf (16) und namentlich von Jerusalem und E. H. Starling (17), wie auch von H. Straub (18) ausgeführt worden. Während man zuerst das ganze Herz mit sammt den Vorhöfen unter Benutzung des Pericards als Onkometergefäss volumetrirte, ist man heute allgemein dazu übergegangen, nach dem Vorbild von Tigerstett und Johannson ein mit einem feinen Gummidiaphragma versehenes Onkometergefäss über beide Kammern bis in die Furche an der Grenze der Vorhöfe vorzuschieben. Man bedient sich also heute im Wesentlichen der sogenannten Kammerplethysmographie.

Diese Methode ergiebt, wie allgemein, besonders auch von Tigerstett (19) anerkannt wird, zwar keine ganz genauen, absoluten, wohl aber recht zuverlässige relative Werthe für die Grösse des Herzschlagvolumens. Tigerstett schreibt darüber: „Anfangs hegten wir die Hoff-



nung, mittelst dieses Apparates das Schlagvolumen der Kammern in absoluten Zahlen bestimmen zu können. Dies war uns indessen nicht möglich. Wenn nämlich der Plethysmograph so gestellt wurde, dass die Membran die Vorhofskammergrenze gerade umfasste, so wurde der von ihr ausgeübte Druck auf die Vorhofswand so stark, dass sich die Blutzufuhr zu den Kammern in einem viel zu erheblichen Grade verminderte. Wir waren daher gezwungen, den Apparat derart anzulegen, dass die Membran in der Regel die Kammer an ihrer Basis, etwa dem Conus arteriosus dexter entsprechend, umfasste. Der grösste Theil der Kammern war also im Plethysmographen eingeschlossen, vollkommen zuverlässige relative Werthe konnten mit ihm erhalten werden, absolute Bestimmungen waren aber nicht gestattet." Und weiter an anderer Stelle: „Unter der Voraussetzung, dass die von beiden Herzkammern ausgetriebene Blutmenge gleich gross ist — was ja in den allermeisten Fällen zutrifft —, stellt die Hälfte der, durch das Instrument ermittelten Zahl das Schlagvolumen der linken Kammer dar. In vier Controlversuchen, bei bezw. 157, 170, 65 und 54 Herzcontractionen zeigte Rothberger, dass die Differenz der, nach der plethysmographischen Curve berechneten und der, unter Anwendung der Stromuhr, bei einem vereinfachten Kreislauf: Herz — Truncus brachiocephalicus — Vena anonyma — direct bestimmten Blutmenge, in einem Fall — 4, in einem anderen + 6 betrug; bei den zwei anderen Versuchen kam gar keine Differenz vor."

Demnach ist die Kammerplethysmographie zur Entscheidung unserer Frage sehr geeignet. Es kommt für unsere Zwecke durchaus nicht darauf an, das Schlagvolumen und seine Aenderungen bis auf Bruchtheile von Kubikcentimetern zu berechnen, wie man es mit der gasanalytischen Methode gethan hat, sondern zunächst einmal wirklich zuverlässige relative Resultate über seine jeweilige Zu- resp. Abnahme zu erhalten. Man kann mit Sicherheit sagen, dass, wenn die Amplitude der vom Herzonkometer verzeichneten Curve grösser wird, das Schlagvolumen der linken Kammer zunimmt, während eine Abnahme dieser Grösse eine Verkleinerung der Curvenamplitude zur Folge hat. Nennenswerthe Ungleichheit der Blutmengen in beiden Ventrikeln macht sich im Curvenbild alsbald bemerkbar und schützt vor Täuschung. So wird z. B. bei Versagen des linken Ventrikels die Curvenamplitude alsbald klein, während die ganze Curve in ihrer mittleren Höhenlage, durch Anstauung von Blut im rechten Ventrikel, sich stark erhebt. Auch durch Hinein- resp. Hinausgleiten des obersten Theiles der Kammern aus dem Onkometer, bei sehr lebhafter Herzaction, kann ein starkes Ansteigen oder Absinken der Curven bewirkt werden. Man wird daher gut thun, nur solche Curven zu berücksichtigen, bei denen die mittlere Höhenlage annähernd constant bleibt, während die Curvenamplitude in Folge verstärkter oder verringerter Systole, resp. Diastole zu- oder abnimmt.

In allerneuester Zeit ist nun von Herrn Priv.-Doc. Dr. Otten in der Tübinger medicinischen Klinik eine Neubearbeitung der herzplethysmographischen Methodik in Angriff genommen worden. Die älteren Methoden wurden nachgeprüft und in Sonderheit durch Behandlung des



eröffneten Pericards ein neuartiges Verfahren geschaffen, das eine ausgezeichnete Fixation des Onkometers an der Grenze zwischen Kammer und Vorhof ermöglicht. Herr Dr. Otten wird über seine Methodik selbst berichten; er war so freundlich, sie uns behufs Entscheidung der vorliegenden Frage zur Verfügung zu stellen und uns zur Durchführung der ersten Versuche anzuleiten. Wir sprechen ihm dafür unseren herzlichen Dank aus.

Im Einzelnen gestalteten sich die Versuche folgendermaassen: Die Versuchsthiere (Katzen oder Hunde) wurden mit Urethan und einer Kleinigkeit Aether in der üblichen Weise narkotisirt, auf ein mit dem Kopf höher, mit den Füssen tiefer stehendes Operationsbrett aufgebunden und nunmehr in einer leeren, flachen Zinkwanne von entsprechender Grösse aufgestellt. Zunächst wurde die rechte Vena jugularis externa präpariert und eine Canüle eingebunden, um bei Collapsen rasch Excitantien geben zu können. Sodann wurde die linke Carotis mit dem Blutdruckmanometer in Verbindung gesetzt. Nunmehr erfolgte die Tracheotomie und die Einschaltung der künstlichen Respiration mittels des Hans Mayer-schen Atmungsapparats. Sodann eröffneten wir den Thorax genau in der Mittellinie, klemmten die beiden Mammariae mit Péans ab und unterbanden sie, schnitten die nach aufwärts und abwärts reichenden Blätter des Mediastinums vom Pericard ab, eröffneten das Pericard, stülpten das Herzonkometer mit seinem Gummidiaphragma bis zur Vorhofkammergrenze über das Herz und versorgten das Pericard in der von Dr. Otten zu beschreibenden Weise. Das Herzonkometer bestand aus Glas mit abführendem Seitenrohr, und stand in verschiedenen Formaten je nach der Herzgrösse zur Verfügung. Das zur Aufnahme des Herzens bestimmte Loch der abschliessenden Gummimembran war jeweils vorher mit einem erhitzten dicken runden Glasstab durch Brennen hergestellt und durch Einreiben mit Vaseline schlüpfrig gemacht. Seine noch klebrigen Ränder hafteten leicht an der Vorhofkammergrenze.

Sobald die grossen Wunden am Thorax und am Halse bis auf die zu- und abführenden Rohre des Herzonkometers, der Blutdruckschreibung, der Athmung und der Venencanüle wieder geschlossen waren, verzeichneten das Kammervolumen und der Blutdruck Curven, die mit den entsprechenden Schwankungen in einer horizontalen Mittellinie verliefen. Sobald das einige Zeit geschehen war, liessen wir durch zwei weite, kaltes und warmes Wasser führende Gummischläuche, ein Bad von indifferenter Temperatur (34—35° C.) einlaufen. Durch eine Ueberlaufsvorrichtung wurde der Wasserspiegel im allgemeinen so gehalten, dass die Wunden in der Mittellinie von Thorax und Hals gerade eben aus dem Wasser hervorsahen. Durch die vorhin erwähnte schräge Lagerung des Thieres, bei welcher der Kopf höher stand als die unteren Extremitäten, war es möglich, ein annähernd vollständiges Vollbad zu appliciren, ohne Wasser in die Wunden hereinlaufen zu lassen.

Sobald das fliessende Wasser von indifferenter Temperatur an das Thier herankam, zeigte sich in der Regel eine kleine Steigerung des Schlagvolumens und des Blutdrucks. Diese ist auf die sensible Reizung des bewegten Wassers zu beziehen und entspricht den Erfahrungen, welche, nach den weiter oben citirten Arbeiten aus dem v. Bach'schen

Institut, gemacht wurden. Wenn dann nach dem Aufhören des Zuflusses das indifferent temperirte Wasser zur Ruhe gekommen ist, verlaufen die Curven des Schlagvolumens und des Blutdruckes wiederum mit horizontaler Mittellinie. Bewegt man das Wasser des Bades mit der Hand, so kann man alsbald von neuem ein Steigerung der Curvenamplitude hervorrufen.

Wir führen unsere Resultate ein, indem wir zunächst zur bildlichen Erläuterung unserer Methodik in Curve 1 den bekannten Einfluss eines Digitalispräparats auf Herz und Blutdruck darstellen. In diesem Bild 1 stellt die obere, breite Curve, das Ventrikelplethysmogramm dar, wobei zu bemerken ist, dass die nach aufwärts gerichteten Striche der Curvenamplitude den Diastolen, die nach abwärts gerichteten den Systolen entsprechen. Weiter abwärts ist der Blutdruck — geschrieben mit einem Ludwig'schen Quecksilbermanometer — sodann die Zeitmarkirung und endlich die Abscisse mit dem Reizindicator verzeichnet. Bei den auf der Abscisse verzeichneten 5 senkrechten Strichen des Reizmarkirers werden einer, in der oben beschriebenen Weise präparirten, im indifferenten Bade liegenden Katze von guter Mittelgrösse ca. 10 Tropfen Digalen von der Venencanüle aus injicirt. Alsbald vergrössert sich die vorher ganz gleichmässig ablaufende Amplitude des Herzplethysmogramms zunächst nach oben (diastolisch), bald aber auch nach unten (systolisch), während der Blutdruck wellenförmig, ebenfalls unter Vergrösserung seiner Amplitude, ansteigt. Das entspricht den bekannten Feststellungen der Pharmakologie und erweist, dass unsere Methode prompt arbeitet.

Mit Curve 2 bringen wir nunmehr in den Abtheilungen a, b und c den Ablauf eines Badeversuchs mit variirten Temperaturen ebenfalls von einer mittelgrossen Katze. Oben steht wiederum die Curve des Schlagvolumens, in der Mitte diejenige des Blutdruckes und der Zeit, unten die Abscisse mit der Reizmarkirung. Nachdem bei dem ersten, der auf der Abscisse verzeichneten verticalen Striche, der Zufluss warmen Wassers zum Bade von indifferenter Temperatur begonnen hatte, verlaufen die Curven des Schlagvolumens und des Blutdrucks noch in annähernd horizontaler Richtung und mit etwa gleichen Amplituden. Nach einiger Zeit steigt, in Folge zu raschen Zufliessens heissen Wassers, der Blutdruck unter der Wirkung einer Temperatur von nahezu 50° rasch an, und die Amplitude des Herzplethysmogramms nimmt vorübergehend ab. Sobald durch entsprechende Regulirung das Bad auf die Temperatur von etwa 40° gebracht worden ist, steigt die Amplitude des Herzplethysmogramms sowohl diastolisch (nach oben) wie systolisch (nach unten), deutlich an und hält sich, ebenso wie der Blutdruck mit seiner gleichfalls gesteigerten Amplitude, während der ganzen Dauer der Wärmeapplication auf dieser Höhe. Erst nachdem bei dem zweiten, auf der Abscisse verzeichneten senkrechten Strich, die Badetemperatur durch den Zufluss kühlen Wassers allmählich verringert worden ist, sinkt auch die Amplitude des Herzplethysmogramms sowohl diastolisch (oben) wie systolisch (unten) langsam wieder ab. Die Mittellinie der Amplitude der Herzcurve bleibt dabei fast unverändert. Der Blutdruck sinkt, mit der Abkühlung des Wassers nach dem Indifferenzpunkt hin, sowohl in Amplitude, wie Mittellinie, allmählich bis zu einem Minimum ab. Gegen Ende der Abtheilung a des Bildes No. 2 ist eine Temperatur von etwa 24° C. erreicht. Die

Amplitude des Herzplethysmogramms ist nur etwas mehr wie halb so gross, als zum Anfang im indifferent temperirten Bade. Der Blutdruck ist infolge der intensiven Kältewirkung in seinem Mittelwerth wieder gestiegen, in seiner Amplitude weiterhin gesunken.

Abtheilung b der Curve No. 2 zeigt den Verlauf der gleichen Curve einige Minuten später, nachdem das Bad auf etwa 22° C abgekühlt ist und einige Zeit eingewirkt hat. Die Curve des Herzschlagvolumens hat noch fast genau die gleiche mittlere Höhe, wie zu Anfang, im indifferent temperirten Bade. Ihre Amplitude aber ist sowohl im diastolischen (oben), wie im systolischen (unten) Antheil so stark verkleinert, dass sie im Ganzen nicht die Hälfte der ursprünglichen Grösse im indifferenten Bad ausmacht. Der Blutdruck ist in seinem Mittelwerth nach wie vor gesteigert, in seiner Amplitude verringert.

Da man nun vielleicht einwenden könnte, das Thier sei inzwischen im Absterben begriffen gewesen, und deshalb, nicht in Folge des kalten Bades, sei das Herzplethysmogramm so klein geworden, bringen wir in Abtheilung c der Curve No. 2 noch ein Stück aus dem weiteren Verlauf. Es ist inzwischen eine allmähliche Wiedererwärmung des Bades, vorgenommen worden, und bei den auf der Abscisse verzeichneten 7 verticalen Strichen läuft das warme Wasser in etwas beschleunigtem Tempo zu, so dass gegen Ende der Curve eine Temperatur von 37° erreicht wird. Alsbald steigt bei gleichbleibender Mittellinie die Amplitude der Herzcurve wieder sowohl diastolisch (nach oben), wie systolisch (nach unten) bedeutend an. Der Blutdruck sinkt entsprechend der Temperatur des Bades dicht oberhalb des Indifferenzpunktes in seinem Mittelwerth noch ab, während seine Amplitude bereits ansteigt[1]).

Die 3 Theile der Curve No. 2 bestätigen in vollem Umfang die beim Menschen erhaltenen Resultate von O. Müller und Veiel, Temperaturen oberhalb des Indifferenzpunktes, namentlich solche um 40° herum, steigern das Herzschlagvolumen beträchtlich, Temperaturen unterhalb der Mittellage verringern es ebenso deutlich. Beide thermischen Reize steigern, bei beträchtlicher Entfernung vom Indifferenzpunkt, den mittleren Blutdruck, während Temperaturen dicht oberhalb von 34° C ihn herabsetzen. Sehr heisse Applicationen (50° und mehr) wirken in bekannter Weise wie kalte, indem sie sowohl vorübergehende Gefässcontraction wie Verminderung des Herzschlagvolumens machen. Es handelt sich hier nicht mehr um thermische, sondern um Schmerzreize. Man benutzt ja auch dieses, im Gegensatz zur Wärmereaction stehende Verhalten des Gefässsystems bei Heissreizen in der Geburtshilfe zur Stillung von Blutungen. Diese Heissapplication mit ihrer rasch vorübergehenden Herabsetzung des Schlagvolumens und drastischen Blutdrucksteigerung ist in Curve 2a nur auf einen Versuchsfehler zurückzuführen. In unsern übrigen Curven, bei

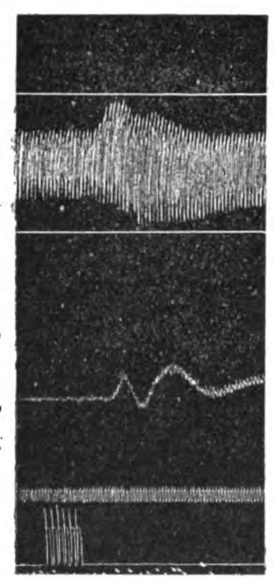
1) Da bei den hier publicirten Curven, die dem warmen Bade eigene Frequenzerhöhung ebensowenig deutlich nachzählbar ist, wie die für das kalte Bad charakteristische Frequenzerniedrigung, so sei nebenbei erwähnt, dass sich unter unseren Versuchen auch solche finden, in denen diese Erscheinung deutlich zu Tage tritt. So sahen wir z. B. bei Vergrösserung des Schlagvolumens im warmen Bade die Frequenz von 76 auf 101 steigen. Im kalten Bade fiel sie bald darauf unter Verkleinerung des Schlagvolumens bis auf 56 ab.



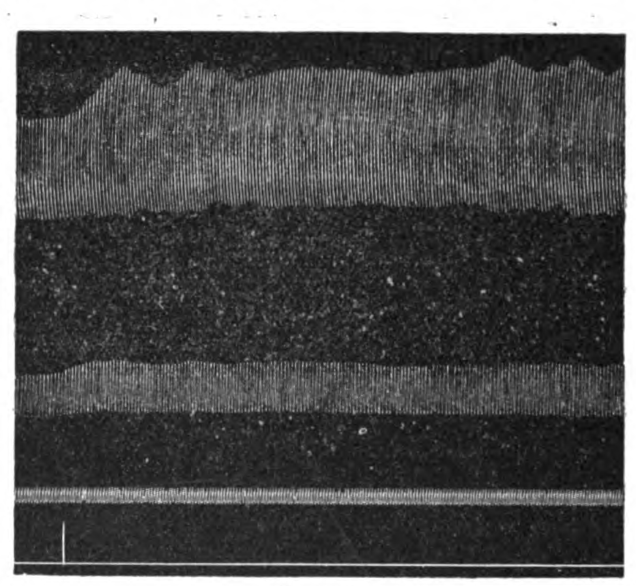
denen die Temperatursteigerung allmählich durchgeführt wurde, steigt das Schlagvolumen von vornherein ohne vorhergehende Verminderung.

Das sofortige Ansteigen von Schlagvolumen und Blutdruck bei zwar rascher, aber nicht über das Ziel hinausschiessender Erwärmung des Bades auf 40°, zeigt Curve 3. Hier steigt, zu der durch den senkrechten Strich auf der Abscisse bezeichneten Zeit, die Amplitude des Herzplethysmogramms, wie auch diejenige des Blutdrucks beträchtlich an. Beide bleiben während der ganzen Dauer der Wärmeapplication auf der gewonnenen Höhe. Der Versuch ist deswegen nicht so mustergültig, wie der erste, weil die Mittellinie des Herzplethysmogramms nicht horizontal verläuft, sondern ebenfalls etwas ansteigt. Die Curve ist also nur in ihrem oberen (diastolischen) Antheil grösser geworden.

Aehnlich steht es bei Bild 4. Dieses veranschaulicht in seinem Beginn zunächst die Wirkung eines warmen Bades von etwa 38° C. Bei



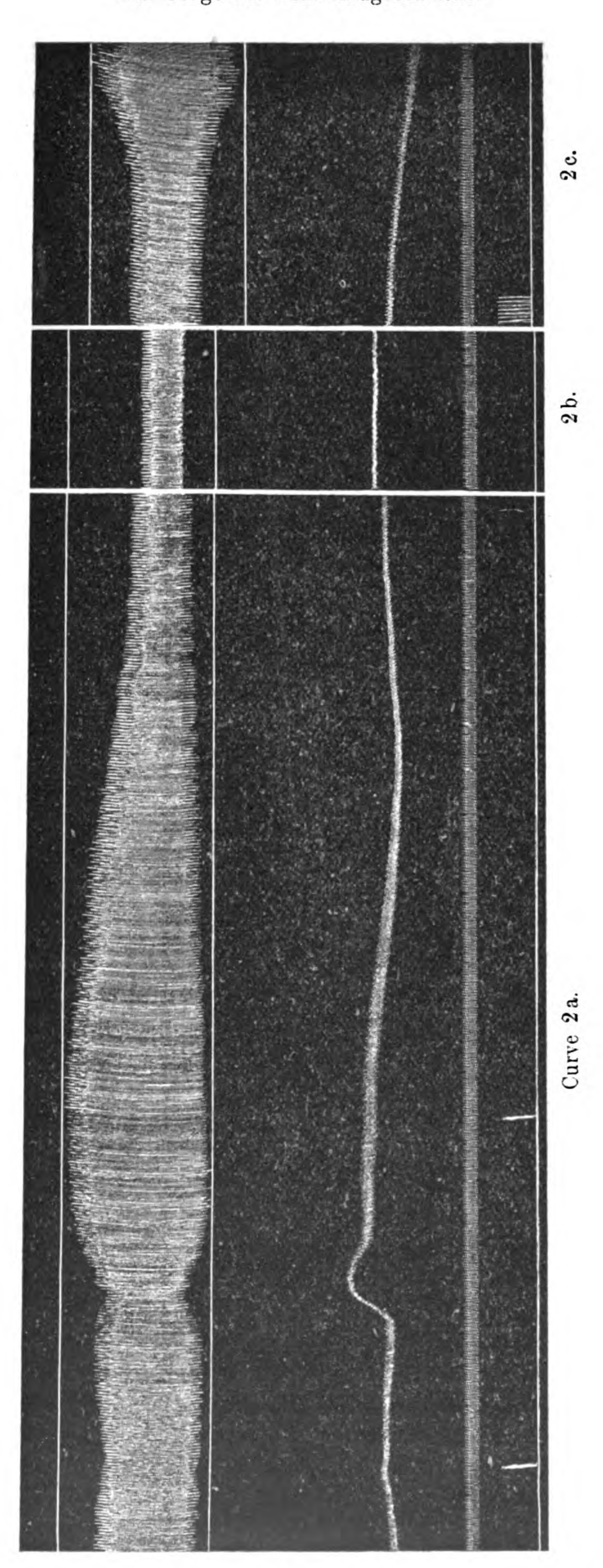
Curve 1.



Curve 3.

dem ersten, auf der Abscisse verzeichneten senkrechten Strich, wird rasch kühles Wasser zugelassen, so dass eine Temperatur von ca. 33° C erreicht wird. Alsbald sinkt die Amplitude des Herzplethysmogramms stark ab, auch der mittlere Blutdruck sinkt. (Er war vorher durch die Temperatur von 38° leicht gesteigert, sinkt nun bei Annäherung an den Indifferenzpunkt, und findet, da dieser nicht nennenswerth unterschritten wird, noch keine Gelegenheit, wieder zu steigen. Bei dem zweiten auf der Abscisse verzeichneten senkrechten Strich, läuft dann wieder warmes Wasser zu, bis gegen Ende des Bildes die Temperatur von 38° neuerdings erreicht ist. Alsbald steigen auch wieder die Amplituden des Herzplethysmogramms und des Blutdrucks sowie der mittlere Werth des letzteren.

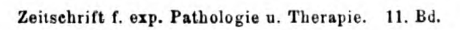
Diese aus unsern Curven ersichtliche Vergrösserung des Herzschlagvolumens bei Einwirkung von Wärme, sowie seine Verkleinerung bei Kälteapplication, ergab sich uns völlig ausnahmslos für jeden der beiden Reize je 30 mal bei 10 Thierversuchen. In jedem dieser Versuche, die

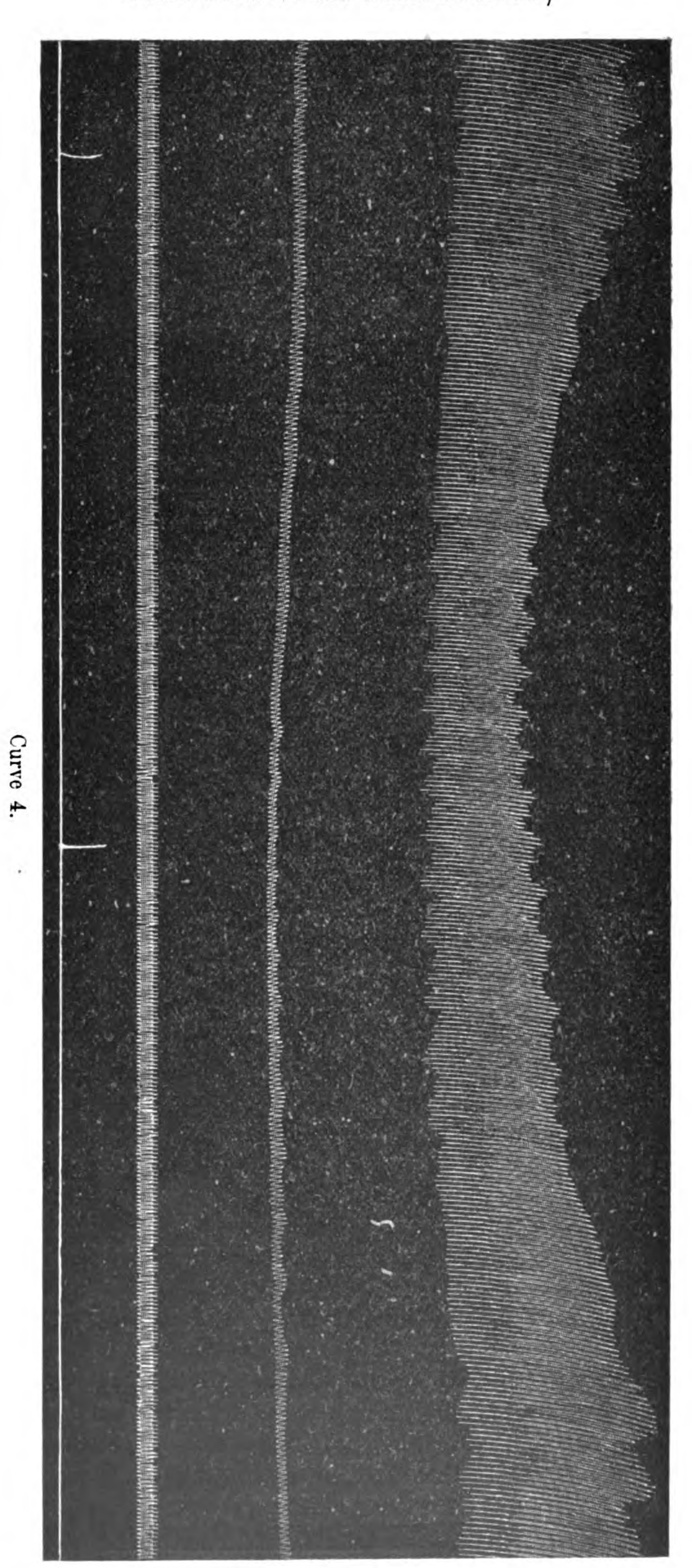


2c.

2b.

Curve 2a.

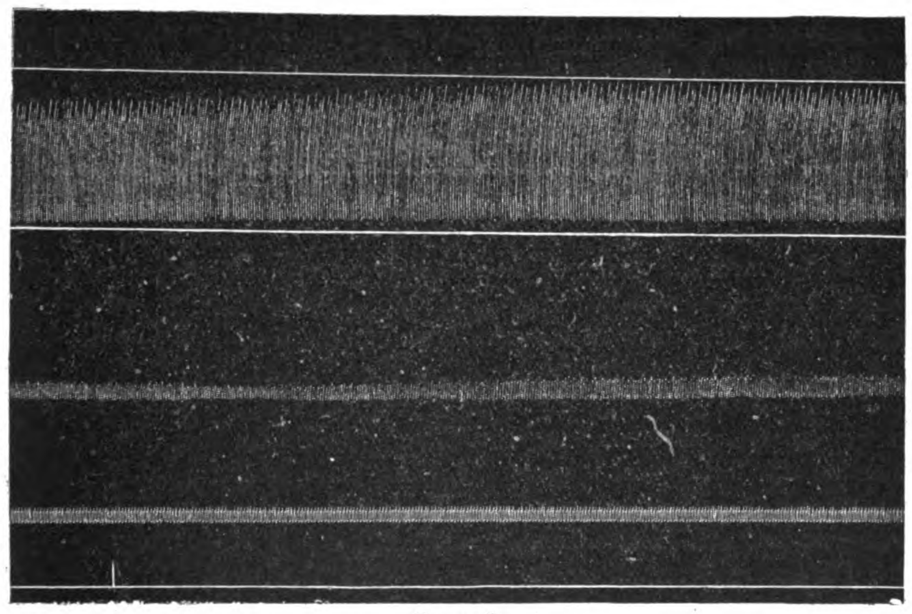




Curve 4.

man bei richtiger Anordnung leicht über $1^1/_2$—2 Stunden fortsetzen kann, variirten wir 3 mal die Temperatur des indifferenten Bades nach oben wie nach unten und sahen nie andere Erscheinungen, als oben beschrieben wurden. Schon das Zudecken des trockenen Thieres mit von warmem oder kaltem Wasser getränkten Tüchern ergiebt entsprechende, wenn natürlich auch quantitativ geringere. Ausschläge der Volumcurve des Herzens. Auch die Abkühlung, die eintritt, wenn man ein indifferent temperirtes Bad ablaufen lässt und das Thier mit seinem durchnässten Fell der Lufttemperatur aussetzt, wirkt auf das Schlagvolumen wie ein kühles Bad.

Schliesslich haben wir noch in 5 Versuchen, während der Dauer eines indifferent temperirten Bades, durch Zusatz von Natrium bicarbonicum und Salzsäure eine reichliche Kohlensäureentwicklung hervorgerufen. Curve 5 zeigt den Erfolg. Wiederum ist oben die Volumcurve des Herzens, in



Curve 5.

der Mitte Blutdruck und Zeit, unten Abscisse und Reizmarkirung angeordnet. Bei dem auf der Abscisse verzeichneten senkrechten Strich setzt eine kräftige Kohlensäureentwicklung ein. Alsbald wächst die Volumamplitude des Herzens (in ihrem diastolischen Antheil), die Amplitude und der Mittelwerth des Blutdruckes. Wenn die Kohlensäureentwickelung verraucht ist, kehren die Werthe zur Norm zurück. Auch das entspricht den Resultaten, die O. Müller und Veiel aus der Untersuchung des centralen Pulses beim Menschen gewonnen haben. Da in unseren Fällen die Athemluft des Thieres durch lange Schläuche von dem entfernt stehenden Mayer'schen Athmungsapparat zugeführt wurde, so kann die Wirkung in keiner Weise durch Inhalation der Kohlensäure bedingt sein. Auch ist eine nennenswerthe Resorption des Gases durch das dicke Fell des Thieres während der kurzen Zeit, die bis zum Eintritt der Wirkung auf das Herz verstreicht, äusserst unwahrscheinlich. Wir müssen daher in der bei allen unseren Versuchen ebenfalls ausnahmslos ein-

tretenden Steigerung des Herzschlagsvolumens unter dem Einfluss des Kohlensäuregases im Wesentlichen die Wirkung der sensiblen Reizung der prickelnden Gasblasen sehen, wie wir sie in ähnlicher Weise ja auch durch Bewegung des Badewassers, d. h. durch Beginn einer Brausewirkung erzielen konnten. Auch das spricht für die von O. Müller und Veiel vertretene Ansicht, die vor langen Jahren zuerst von Romberg (20) auf Grund der Hensen'schen (21) Untersuchungen ausgesprochen worden ist, dass die sensible Reizung eines der Hauptmomente bei der Wirkung gashaltiger Bäder sei.

Bei der Entwicklung von Sauerstoff im indifferent temperirten Wasserbade sahen wir keine sichere Einwirkung auf die Volumcurve des Herzens. Wohl schien es, als wenn im Grossen und Ganzen die Neigung zu geringfügiger Vergrösserung der Volumamplitude bestände. Aber zu einem bestimmten Urtheil waren doch die erhaltenen Ausschläge zu unbedeutend. Da Kommerell (22) in der Tübinger Poliklinik beim Menschen eine deutliche, wenn auch milde Einwirkung des Sauerstoffbades auf das Herzschlagvolumen constatiren konnte, so möchten wir unsere unsicheren diesbezüglichen Resultate darauf beziehen, dass der feinperlende Sauerstoff an dem, mit dickem Winterpelz besetzten Fell unserer Versuchsthiere, nicht den gleichen Reizeffect zu setzen vermochte, wie an der glatten Haut des Menschen.

Fassen wir am Schluss die Resultate unserer Untersuchungen noch einmal kurz zusammen, so lässt sich Folgendes sagen: Beim Warmblüter (Katze und Hund) wirken Temperaturen unterhalb des Indifferenzpunktes verkleinernd, solche oberhalb desselben vergrössernd auf das Herzschlagvolumen. Erst bei schmerzhaften Heissreizen tritt am Herzen, gerade so wie am Gefässsystem, eine vorübergehende Umkehrung der typischen Reaction in ihr Gegentheil ein. Leichte sensible Reize (nicht schwere Schmerzreize) wirken ebenso, wie Kohlensäurezusatz zum Bade, vergrössernd auf das Herzschlagvolumen.

Da unsere Warmblüter in allen anderen Theilen des Gefässsystems auf thermische Reize gleichartig reagiren, wie der Mensch, so ist mit Bestimmtheit anzunehmen, dass auch die Veränderungen des Herzschlagvolumens bei Thier wie Mensch in diesen Fällen gleich verlaufen. Es ergiebt sich demnach, dass die von O. Müller und Veiel durch Untersuchung des centralen Pulses beim Menschen erhaltenen Resultate in vollem Umfang zu Recht bestehen, während die, mit den gasanalytischen Methoden von Plesch und Bornstein gewonnenen, gegentheiligen Anschauungen, keine Bestätigung erfahren. Es muss daher neuerdings darauf hingewiesen werden, dass diese Methoden durchaus nicht immer im Stande sind, auch nur die qualitativen Veränderungen des Herzschlagvolumens in zutreffender Weise festzustellen. Dass die, bis in die Decimalen hineingehenden quantitativen Resultate solcher Untersuchungen anfechtbar sind, war auch früher nicht zweifelhaft.

Unsere Untersuchungsmethoden des centralen Pulses haben somit in den bisher vorliegenden Fällen zweifellos zutreffende Resultate ergeben. Da die Theorie unserer Untersuchungsmethode, wie die aus ihr gezogenen Schlüsse, in neuester Zeit nun aber nicht nur von Bornstein, sondern



auch von v. Kries (23) und Christen (24) angegriffen worden ist, so wird nunmehr zu untersuchen sein, ob die bisher erhaltenen Resultate vielleicht nur zufällig richtige waren, oder ob sich aus der Beobachtung centraler Pulse (Subclavia, Carotis, Aorta) nicht doch unter allen Umständen zutreffende theoretisch begründete Schlüsse auf das Herzschlagvolumen ziehen lassen. Auf diesen Punkt werden wir demnächst eingehend zurückkommen[1]).

Literatur.

1. O. Müller und Veiel, Beiträge zur Kreislaufphysiologie des Menschen, besonders zur Lehre von der Blutvertheilung. Volkmann's Samml. klinischer Vorträge. 1910. No. 606—608 und 630—632.
2. C. Hirsch und Stadler, Experimentelle Untersuchungen über den N. depressor. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 81. S. 383.
3. Strasburger, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 82.
4. Kauchers, Zeitschr. f. klin. Med. 1892. Bd. 21.
5. Hegglin, Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 26.
6. Grossmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1896. Bd. 32.
7. F. Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1909.
8. François Frank, Arch. de physiol. 1890. p. 395.
9. Stefani, Arch. ital. de biol. 1893. Vol. 18. p. 119.
10. Knoll, Sitzungsberichte der Wiener Akademie. 1880. III.
11. Tigerstett und Johannson, Scand. Arch. f. Physiol. 1889. I. 330.
12. Roy und Adami, Brit. med. Journ. 1888. 15. Dec.
13. Hill u. Barnard, Journ.ofphysiol. Vol. 23; Dieselben, Brit.med.journ. Vol. 2.
14. Henderson, Amer. journ. of physiol. 1906. Vol. 12. p. 325.
15. Rothberger, Arch. f. d. ges. Physiol. 1907. S. 353.
16. Lendorf, Arch. f. Path. u. Pharm. Bd. 6. S. 418.
17. Jerusalem und Starling, Journ. of physiol. 1910. Vol. 40. p. 279.
18. Straub, Journ. of physiol. 1910. Vol. 40. No. 5.
19. Tigerstett, Ergebnisse der Physiologie. 1907. 6. Jahrg. S. 273.
20. Romberg, Handbuch der praktischen Medicin von Ebstein und Schwalbe, Krankheiten der Kreislauforgane.
21. Hensen, Deutsche med. Wochenschr. 1899. No. 35.
22. Kommerell, Zeitschr. f. Balneologie, Klimatotherapie und Kurorthygiene. 1910. 3. Jahrg.
23. v. Kries, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie. 1911. Bd. 9.
24. Christen, Zeitschr. f. experim. Pathol. und Therapie. 1911. Bd. 9.

1) Die in dieser Zeitschrift Bd. 10, H. 2 erschienene Arbeit von Schapals aus der Mohr'schen Poliklinik, welche auf Grund orthodiagraphischer Untersuchungen nach warmen Bädern zu dem Schluss kommt, das Schlagvolumen werde durch diese Proceduren vermindert, bedarf nach Vorstehendem keiner eingehenden Widerlegung. Dass man nicht nach dem Bade untersuchen darf, wenn man wissen will, was im Bade geschieht, ist eine elementare Forderung, durch deren Aufstellung es uns vor 10 Jahren zum ersten Male gelungen ist, Ordnung in die zahllosen Widersprüche in den Angaben über das Verhalten des Blutdruckes in Bädern zu bringen. In warmen Bädern oberhalb 38° ist der Blutdruck gesteigert, nachher sinkt er rasch unter den Anfangswerth ab. Genau so ist es mit dem Schlagvolumen. Lässt man bei Versuchsthieren das warme Badewasser ab, so sinkt das im Bade gesteigerte Schlagvolumen, wie oben erwähnt, sofort stark unter den Anfangswerth. Diese Grundthatsachen muss man kennen, wenn man über Bäderwirkung arbeitet.



XIX.

Aus der biochemischen Abtheilung des städtischen Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin.

Werthbestimmung und pharmakodynamische Wirkung von Herzmitteln.

Von

Dr. **Maria** und Dr. **Peter Niculescu.**

Nachdem die Thatsache feststeht, dass die als Herzmittel dienenden Präparate der Digitalisgruppe, und zwar sowohl trocken aufbewahrte Drogen wie auch aus ihnen bereitete galenische Präparate, je nach dem Jahrgange der Ernte, verschieden kräftige Wirkung zeigen, und bei Aufbewahrung an dieser beträchtlich einbüssen können, ist man in den letzten Jahren bemüht, durch Methoden physiologischer Werthbestimmung wenigstens die Einstellung einer und derselben Arzneiform auf eine bestimmte Wirksamkeit zu erreichen.

Solche Einstellungsmethoden sind nun insofern überschätzt worden, als man von ihnen ohne Weiteres einen Vergleich der Wirksamkeit ganz verschiedener Mittel, z. B. von Digitalispräparaten einerseits, und Strophanthuspräparaten andererseits, verlangt hat; andererseits konnte ihnen vorgeworfen werden, dass sie nicht einmal dem oben ausgesprochenen Zwecke genügen, indem gleich eingestellte Präparate derselben Art therapeutisch sollen verschiedenartig wirken können. In der That ist ja der Indicator der meisten vorgeschlagenen und theilweise bereits praktisch verwendeten Methoden an sich keine therapeutische, sondern eine toxische Wirkung: man benutzt ja den durch die Präparate erzeugten Stillstand des Froschherz-Ventrikels als Kennzeichen „wirksamer“ Dosirung.

Auf Grund der gründlichen und umfangreichen Arbeiten Gottlieb's und seiner Mitarbeiter (Fränkel, Magnus usw.) ist von ihm vorgeschlagen worden, die unterste Grenzdosis zu bestimmen, welche, in die Lymphräume eines mittelgrossen Frosches eingespritzt, binnen $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde Ventrikelstillstand erzeugt; sie ist geradezu als „Froscheinheit“ bezeichnet worden[1]). Während demgegenüber von amerikanischen Autoren viel längere Zeiträume bis zur Wirkung für die Dosirung herangezogen worden sind, hat Focke[2]) darauf Werth gelegt, dass der Stillstand binnen $8^1/_2$ bis 10 Minuten das sicherste Kriterium zur Werthbestimmung liefert.

1) Fränkel, Therapie d. Gegenwart. 1902. S. 106. — Gottlieb, Münchener med. Wochenschr. 1908. S. 1263.

2) Arch. der Pharmacie. 1903. Bd. 241, S. 131; 1907. Bd. 245, S. 646; 1909. Bd. 247. H. 7; 1910. Bd. 248. H. 5.

Focke constatirte, dass zu dieser auch die Innehaltung eines mittleren Gewichts der benutzten Frösche, sowie Berücksichtigung der Temperaturverhältnisse vor und während der Einstellung, gehört, ebenso auch der Herstellungsweise und Verdünnung der Präparate.

Bei Beobachtung aller Cautelen lässt sich nach Focke aus der angewendeten Dosis des Präparates d, dem Gewicht des Versuchsthieres p und der Zeit in Minuten vor der Injection bis zum Eintritt des Ventrikelstillstandes t eine Zahl $\frac{p}{d \times t}$ berechnen, deren Mittelwerth aus mehreren Versuchen als Constante der Wirksamkeit des Präparates angesehen werden kann, und mit v gleich Valor bezeichnet wird; mit anderen Worten stellt v diejenige Dosis dar, welche pro Gramm Frosch in einer Minute Ventrikelstillstand theoretisch erzeugen müsste.

Es ist der Focke'schen Methode von Schmiedeberg[1]) entgegengehalten worden, dass sie in Folge möglicher Unterschiede des Schicksals der wirksamen Substanzen usw. auf dem Resorptionswege bis zum Herzen nicht genau genug sei. Zur Erzielung wirklich constanter Angaben für ein und das nämliche Präparat ist dessen Application am isolirten Froschherzen verlangt worden, welches Schmiedeberg an einem künstlichen Kreislauf (Manometer von Williams o. ä.) arbeiten lässt, den W. Straub wiederum verwirft und durch seinen „Canülentrichter" ersetzt[2]); dabei fordert Schmiedeberg Vergleichung mit einem isolirten wirksamen Stoff als Testsubstanz, wozu krystallisirtes Gratus-Strophanthin (Thoms) dienen soll. Dieser Verwendung dürften an sich die gleich zu besprechenden Bedenken entgegenstehen hinsichtlich der Verwendung jeder Einstellungsmethode zum Vergleich zweier artverschiedener Präparate. Ferner aber kann eine mit dem isolirten Herzen und mehr oder weniger difficilen Apparaten arbeitende Methode niemals dasjenige sein, was die Focke'sche leisten soll, nämlich eine Einstellung gleichartiger Präparate für Zwecke des Apothekers und Arztes mit möglichst einfachen Mitteln zu ermöglichen.

Es ist der physiologischen Einstellung der Herzmittel eine derjenigen der Heilsera auf Immunisirungseinheiten analoge Bedeutung zugeschrieben und postulirt worden, dass der Arzt, ähnlich wie in solchen bei den Herzmitteln in „Froscheinheiten", zu denken sich gewöhne. Andererseits hat man darin einen principiellen Irrthum gesehen, wie er ja allerdings bei Heil- und Immunseris ausgeschlossen ist; niemand wird Immunisirungseinheiten gegen Diphtherie etwa mit solchen gegen Milzbrand oder Tetanus vergleichen wollen; dagegen mochte man wohl glauben, dass die „Froscheinheit" bei den Herzmitteln immer dasselbe bedeute, gleichviel ob es sich um ein Digitalis-, Strophanthus- oder anderes Präparat handele, und wie auch diese Präparate hergestellt seien. Nachdem bereits auf Grund der Erfahrung, dass der Verlauf der Giftwirkung von Digitalis und Strophanthus auf das Froschherz verschieden ist, Freund[3]) es für nöthig

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1910. Bd. 62. S. 305.
2) Bioch. Zeitschr. 1910. Bd. 28. S. 392.
3) Medicinische Klinik. 1909. S. 584.



erklärt hatte, mittelst der Froschmethode nur Digitalispräparate unter sich und Strophanthuspräparate unter sich zu vergleichen, hat Focke[1]) mit voller Schärfe die Gründe auseinandergesetzt, weshalb ein Vergleich verschiedener Präparate, welcher Art sie auch seien, nach ihren „Valoren" am Frosch völlig unstatthaft sei; nicht nur für Dosen von Digitalis einerseits und Strophanthus andererseits, welche etwa am Froschherzen gleich stark wirken, ist die Resorption bei Darreichung per os speciell beim Menschen derart verschieden, dass die Strophanthusdose viel schwächer wirkt, und diese Droge trotz ihrer viel stärkeren Wirkung beim Frosche in Mengen gleicher Grössenordnung bei Herzkrankheiten verschrieben zu werden pflegt; es ist vielmehr auch bei verschiedenartig hergestellten Präparaten aus derselben Droge die Resorption der einzelnen Bestandtheile und die gegenseitige Beeinflussung ihrer Wirkungen dermaassen verschieden, dass nach Focke die physiologische Werthbestimmung nur zur Vergleichung und Einstellung gleichartiger Präparate verschiedener Ernten, Aufbewahrungsdauer usw. dienen darf.

Es kann kein Zweifel herrschen, dass eine derartige Beschränkung für die wissenschaftlich begründete therapeutische Anwendung von Herzmitteln unbefriedigend bleibt. Da andererseits bei der Benutzung des Herzstillstandes, also einer toxischen Wirkung zur Werthbestimmung, die Frage offen bleibt, ob nicht selbst sonst ganz gleichartige Präparate die obige Wirkung in gleicher Dosis und Zeitdauer hervorbringen, nicht doch in Bezug auf die vorhergehenden Wirkungen am Herzen und diejenigen auf andere Theile des Kreislaufs sehr verschieden sein können, — ob also die „physiologische Werthbestimmung" auch wirklich zugleich eine therapeutische ist, so erscheint es geboten, sie mit genauerer Untersuchung der übrigen verwickelten Wirkungen auf das Kreislaufsystem zu combiniren und die die verschiedenen Wirkungen gebenden Dosen bei den Präparaten zu vergleichen.

Es geht aus der einschlägigen Literatur[2]) hervor, dass zwischen Kaltblütern und Warmblütern principielle Unterschiede bestehen. So soll die Pulsverlangsamung bei ersteren durch directe Wirkung aufs Herz zu Stande kommen, ja direct in einer Halbirung des Rhythmus bestehen, beim Säugethier dagegen auf centraler Vagusreizung beruhen. Es läge darum vielleicht nahe, als Prüfungsobject das isolirte Warmblüterherz zu benutzen, an welchem die den Umfang der Systole steigernde Wirkung der Digitaliskörper als solche vielfach nachgewiesen ist; indessen kommen hier erstens die schon hinsichtlich des isolirten Froschherzens erwähnten technischen Bedenken, womöglich in erhöhtem Maasse in Betracht; insbesondere aber steht auch bei der sorgfältigsten Innehaltung constanter Bedingungen in Bezug auf sonstige Zusammensetzung, Temperatur, Druck der Speiseflüssigkeit usw. das jeweilige Gewicht des benutzten Herzens zu der wirksamen Concentration des zugesetzten Präparats und der Zeitdauer bis zum Stillstand nie in einer so festen Beziehung wie beim Kaltblüter-

1) Medicinische Klinik. 1909. S. 1007.

2) Siehe besonders A. Fränkel, Ergebn. d. inneren Med. 1908; Gottlieb und H. H. Meyer, Exp. Pharmakol. 2. Aufl. S. 238ff, 265ff.



herzen, weil individuelle Unterschiede, die allerdings gerade bei den Herzgiften gern als gering hingestellt werden, und besonders Schädigungen bei der Präparation in unberechenbarer Weise störend eingreifen. Ferner aber kommt ja bei der therapeutischen Verwendung der Herzmittel die Wirkung auf die Gefässe sowie auf die Centren der Herznerven in hohem Maasse in Betracht. Hier ist nun ganz neuerdings durch Fahrenkamp[1]) gezeigt worden, dass sie von der Herzwirkung unabhängig ist, insofern recht wohl Gefässverengerung im Splanchnicusgebiet, welche zur allgemeinen Blutdrucksteigerung führt, wie auch Erweiterung der Nierengefässe, welche die Grundlage der diuretischen Wirkung bildet [O. Loewi und Jonescu[2])], schon nach Dosen auftreten kann, welche das Herz noch unbeeinflusst lassen.

Unter solchen Umständen erscheinen sicher Versuche berechtigt, welche am gesammten Säugethierorganismus diejenigen Dosen verschiedener Jahrgänge eines und desselben Präparates wie auch verschiedener Präparate derselben Drogue, und endlich auch sogar ganz verschiedene Präparate — aus Digitalis, Strophanthus, Convallaria u. s. w — zu ermitteln dienen, die zur Tödtung pro Kilo Thier, sowie zur Erzeugung therapeutisch bedeutungsvoller Wirkungen genügen. Als solche kommen messbare Pulsverlangsamung, sowie Steigerung des arteriellen Blutdruckes in merklichem Grade und von einiger Dauer vor allem in Betracht.

Es ist ferner bekannt, dass Dosen, welche am normalen Thier und Menschen noch völlig unwirksam sind, bei geschädigtem Kreislauf therapeutisch bedeutungsvolle Wirkungen haben können; es liegt deshalb nahe, vergleichende Versuche mit verschiedenen Präparaten an Säugethieren mit in bestimmter Weise geschädigtem Kreislauf anzustellen; von den in dieser Richtung bereits vorliegenden Arbeiten wird unten die Rede sein.

Wenn bei den Versuchen am Säugethier der Blutdruck fortlaufend registrirt und das Herzmittel jedesmal direct in die Blutbahn injicirt wird, so wird man annehmen dürfen, dass Vergleichungen zwischen den zu analogen Wirkungen nothwendigen Dosen, resp. dieser mit den nach der Froschmethode erhaltenen Werthen eine gewisse Berechtigung haben, insbesondere für die Dosirung bei der jetzt öfter angewendeten intravenösen Anwendung der Herzmittel beim Menschen einen gewissen Anhalt bieten werden. Natürlich wird der Ablauf der Wirkungen, die Aufeinanderfolge der Einzelerscheinungen, die Beziehungen zwischen minimal, maximal therapeutisch wirksamer und primär tödlicher Dosis (s. unten) sich bei den verschiedenen Präparaten verschieden gestalten; Aehnliches wird auch bei demselben Präparat verschiedener Ernte und Aufbewahrungsdauer vorkommen; so wird erst der Säugethierversuch, combinirt mit dem Froschversuch eine vollständige Werthbestimmung erlauben.

Wir haben für eine Reihe von galenischen Präparaten des Handels und einige uns von Fabriken zur Verfügung gestellten Zubereitungen zunächst den „Valor" nach Focke unter möglichst genauer Einhaltung

1) Arch. exp. f. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65.
2) Ebenda. 1908. Bd. 59. S. 71.



der von ihm vorgeschriebenen Technik bestimmt; die Ergebnisse stellen wir in nachfolgender Tabelle I zusammen, während die genauen Versuchsprotokolle im Anhang zu finden sind. Isolirte Glykoside haben wir nicht in den Kreis der Untersuchung gezogen, da solche ausser dem Strophantin Böhringer für intravenöse Injectionen kaum in den klinisch verwendeten Arzneischatz Eingang gefunden haben.

Tabelle I.

Nummer	Bezeichnung des Präparates	Valor V nach Focke bezogen auf die Dosis d in Gramm oder ccm	Angaben über die zur Herstellung verwendete Menge der Drogue resp. über die d. Präparat „entsprechende“ Menge derselben
1	Digalen Cloetta von Hoffmann-La Roche 1911.	1,06	1 ccm entsprechend 0,15 Folia Digitalis.
2	Digitalisatum Bürger (Wernigerode) 1903.	2,24	1 aus 1 Folia.
3	Digitalis-Dialysat Golaz (La Zyma in Aigle) 1908.	2,59	Fehlen!
4	Digitalisatum Bürger (Wernigerode) 1911.	5,28	1 ccm entsprechend 0,12 Folia Digitalis.
5	Digipuratum Knoll (Ludwigshafen) 1911.	5,31 für d. 10 proc. Lös. 53,15 für d. Substanz	Siehe unten!
6	Adonis vernalis Dialysat (La Zyma in Aigle) 1906.	7,46	Fehlen!
7	Digitalispräparat Dr. Degen & Kuth (Düren) 1910.	7,61	1 aus 4 Folia.
8	Convallaria maialis Dialysat Golaz (La Zyma in Aigle) 08.	25,46	Fehlen!
9	Convallariapräpar. Dr. Degen & Kuth (Düren) 1910*).	26,1	1 aus 2 Flores Convallar.
10	Convallariapräpar. Dr. Degen & Kuth (Düren) 1910*).	29,21	1 aus 2 Flores Convallar.
11	Strophanth. Kombé Dr. Degen & Kuth (Düren) 1910/11.	75,18	1 aus 0,5 Semen Str.
12	Strophanthus hispidus Dr. Degen & Kuth (Dür.) 1911.	86,75	1 aus 0,5 Semen Str.
13	Strophanthus + Convallariapräparat Dr. Degen & Kuth 1910**).	81,79[1])	1 aus 0.125 Semen Stroph. + 1,5 Flores Convallar.
14	Digistrophan Gödeke & Co. (Berlin) 1911.	57,2[2])	1 aus 0,67 Folia Digitalis + 0,33 Semen Str.

*) Verdünnt und mit Coffeïnum natriobenzoicum versetzt als „Cardiotonin“ im Handel.

**) Soll demnächst im Handel erscheinen.

1) Dieser auffällig hohe Valor ist ein Beispiel für die besonders von Bürgi und seiner Schule nachgewiesene Thatsache, dass ein Gemisch von Arzneimitteln stärker wirken kann, als seine einzelnen Componenten zusammengenommen theoretisch wirken müssten.

2) Dieser Werth entspricht offenbar der Summe der Componenten.

Wie die aus den angehängten Protokollen ersichtlichen Einzelversuche zeigen, sind die Einzelvaloren nach Focke's Vorgang durchgängig auf das Gramm resp. den Cubikcentimeter des Originalpräparates bezogen worden, wobei dessen Verdünnung jedes Mal so gewählt wurde, dass der Herzstillstand möglichst innerhalb der von Focke geforderten Zeitdauer



eintrat. Aus wieviel Theilen der Droge jedes Mal das Präparat hergestellt war, konnte nicht in allen Fällen aus den Etiketten resp. uns freiwillig gemachten Angaben der liefernden Fabriken entnommen werden; wo dies der Fall war, da ist die Angabe in die letzte Rubrik der Tabelle I eingetragen. Vergleicht man diese Angaben unter sich und mit den Werthen V, so findet man ohne weiteres, dass die Ausnützung der wirksamen Bestandtheile derselben Droge bei verschiedenen Präparaten je nach deren Herstellung sehr verschieden sein kann. Im Allgemeinen ist sie bei den untersuchten Präparaten, die fast sämmtlich durch Dialyse oder besondere Extractionensmethoden auf eine „Raffinirung" resp. Befreiung von lästigen Nebenbestandtheilen abzielen, herabgesetzt gegenüber den reinen Drogen oder aus denselben bereiteten Infusen und Tincturen. Man vergleiche z. B. das Digitalysat Bürger von 1903, von dem je 1 Theil aus 1 Theil Folia hergestellt ist und welches den Valor 2,24 zeigt (bei einem frischeren Präparat von 1911 beträgt derselbe 5,28!) mit einem nur 10 proc. Infus frischer Blätter, welchem nach Focke durchschnittlich der Valor 4 zukommt, oder das Präparat von Strophanthus hispidus Dr. Degen und Kuth, von dem 1 Theil aus 0,5 Theilen Semen Str. hergestellt ist und welches den Valor 86,75 zeigt, mit einer 10 proc. Strophanthustinctur, deren Valor nach Focke durchschnittlich 100 betragen soll, um das Gesagte zu bestätigen.

Der bei einigen der Handelspräparate auf den Etiketten angegebene Wirkungswerth „1 Theil entspricht so und so viel Theilen der Droge" erwies sich unter der Voraussetzung, dass den gepulverten Folia digitalis als solchen der Valor 40 bis 50 zukommen würde, im Allgemeinen als zutreffend; indessen ist es uns aufgefallen, dass bei Digipuratum Knoll auf den Etiketten der Phiolenkästchen „1 ccm entspricht **0,05 g**" auf der beigepackten Gebrauchsanweisung „zu Händen des Arztes" dagegen „entspricht **0,1 g** Folia digitalis" sich gedruckt findet! Dass die Dialysate und Degen und Kuth'schen Präparate „Raffinationsproducte" sind, lässt bereits ihre bedeutende Dünnflüssigkeit und grössere bis vollständige Farblosigkeit erkennen. Natürlich gilt das besonders auch für Digalen und Digipuratum, wogegen die tiefdunkelgrüne Farbe des „Digistrophans" den Charakter als einfachere Tinctur bezw. Gemisch von solchen wahrscheinlich macht. Auf den Etiketten der Dialysate von Golaz sind übrigens an Stelle von Angaben über zur Herstellung verwendete Drogenmenge oder Aequivalenz in der Wirkung angegeben: 1. ein „chemischer Titer; jeder Cubikcentimeter enthält so und soviel Milligramm wirksame Substanz" und 2. ein „pharmakodynamischer Titer; so und so viel Cubikcentimeter pro Kilogramm Kaninchen". Während sich über die Art und Weise der Gewinnung des ersteren schwer bestimmte Vermuthungen äussern lassen (Vergleich mit krystallisirten Glykosiden am Froschherz?), bezieht sich offenbar der zweite auf Versuche, die wirksame resp. letale Dosis am Warmblüter auszuwerthen, wie sie schon vor Gottlieb, Focke usw. von Jaquet u. a. unternommen wurden, und wie wir sie eben wieder zur Ergänzung und Erweiterung der Froschherzmethode unternommen haben und nunmehr beschreiben wollen.



Die Prüfung am Warmblüter nahmen wir, hauptsächlich deshalb, weil möglichst jedes Mal auch die direct letale Dosis gesucht werden sollte, am Kaninchen vor; in der Literatur werden Hunde als geeignetere Versuchsthiere bezeichnet, insofern Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung durch die Digitalisstoffe bei ihnen besser ausgeprägt seien; die nachfolgenden Ergebnisse werden zeigen, dass sich auch am Kaninchen recht wohl exact arbeiten lässt.

Der arterielle Blutdruck aus der Carotis wurde fortlaufend registrirt, in der Mehrzahl der Versuche mit einem ziemlich stark gedämpften Quecksilbermanometer, in einem kleineren Theile mit dem Metallmembranmanometer von Gad und Cowl. Die Präparate wurden in geeigneter Weise mit 9 prom. Kochsalzlösung verdünnt in die Jugularvene injicirt, in einzelnen Dosen mit zwischenliegenden Zeiträumen, deren Kürze die einfache Addition der Dosen in Bezug auf die Wirkungen, die so als Summationseffecte aller bis dahin injicirten Mengen aufgefasst werden, sicher durchaus zulässig erscheinen lässt.

Aus den Curven wurden durch sorgfältige Auszählung der Pulsfrequenzen und Auswerthung der Blutdruckmittel die ausführlichen Versuchsprotokolle gewonnen, welche im Anhang nachzulesen sind. Wir haben aus diesen Protokollen diejenigen Gesammtdosen (Summen der jeweils bis dahin injicirten Mengen Präparat) entnommen und auf das Kilo Thier umgerechnet, welche folgende Wirkungen zur unmittelbaren Folge[1]) hatten:

1. überhaupt merkliche Wirkung auf den Kreislauf, gewöhnlich deutliche Pulsverlangsamung, mit oder ohne unerhebliche, bald vorübergehende Blutdruckänderung (Abfall mit darauf folgender Steigerung oder diese allein): wir wollen sie die minimale pharmakodynamische Wirkung nennen, resp. so wirkende Dosis;

2. eine kräftige und genügend dauerhafte Blutdrucksteigerung zusammen mit oft starker, gelegentlich bis zur Rhythmushalbirung gehender Pulsverlangsamung, wir sprechen hier von maximaler pharmakodynamischer Dosis;

3. nach Eintritt von Irregularität der Herzaction, gelegentlich auch Wiederbeschleunigung der Pulse bis über die Norm hinaus, weiterhin Abfall des Blutdrucks tritt der Tod des Thieres unter dyspnoischen Erscheinungen ein; die sofort vorgenommene Autopsie ergiebt systolischen Stillstand der Ventrikel; wir sprechen von primär oder direct tödtlicher Gesammtdosis.

Die drei so gefundenen Werthe (theilweise waren es nur zwei oder einer) für das Kaninchen pro Kilo Körpergewicht sind in folgender Tabelle II vereinigt.

1) Ueber nach längerem Zeitraum eintretenden Tod, andauernde Beeinflussung des krankhaft gestörten Kreislaufs und Cumulationswirkung der Herzmittel siehe weiter unten.



Tabelle II.

A. Versuche am normalen Thier. Blutdruckregistrirung mit dem Hg-Manometer.

No.	Art des Präparates	Angewendete Verdünnung	Minim. pharm. Dosis pro kg Thier	Maxim. pharm. Dosis pro kg Thier	Tödliche Dosis pro kg Thier
1.	Digitalisatum Bürger, 1911	1 : 2	0,23	1,8	5,5
2.	Digitalispräparat Dr. Degen & Kuth	1 : 2	0,4—0,8 ?	1,6 ?	3 ?
3.	Digalen Cloetta, Hoffmann-Laroche	1 : 2	1,2 ?	1,8	*)
4.	Convallariapräparat Dr. Degen & Kuth	1 : 10	0,083	0,12	0,33
5.	Strophanthus Kombé-Präparate Dr. Degen & Kluth	1 : 200	0,004	0,016	0,046
6.	Strophanthus hispidus-Präparat Dr. Degen & Kuth	1 : 50	0,014	0,100	0,12

*) 4,0 pro Kilogramm waren noch nicht primär tödtlich.

B. Versuche am normalen Thier. Blutdruckregistrirung mit dem elastischen Manometer.

No.	Art des Präparates	Angewendete Verdünnung	Minim. pharm. Dosis pro kg Thier	Maxim. pharm. Dosis pro kg Thier	Tödtliche Dosis pro kg Thier
1.	Digitalisatum Bürger, 1911	1 : 2	?	1,6	6
2.	Digalen Cloetta	1 : 2	0,5—0,75	1,6	*)
3.	Convallariapräparat Dr. Degen & Kuth, 1911	1 : 10	0,105	0,20	0,26
4.	Strophanthus - Kombé-Präparat Dr. Degen & Kuth, 1911	1 : 100	?	0,020	0,040
5:	Dasselbe	1 : 100	?	0,035	0,042

*) 3,6 pro Kilogramm waren noch nicht primär tödtlich.

Dieselbe lässt zunächst erkennen, dass das Verhältniss der drei Dosen untereinander bei den verschiedenen Präparaten verschieden ist: insbesondere gilt dies für dasjenige der minimalen pharmakodynamischen zur primär tödtlich wirkenden Dosis; während es bei den Digitalis- und Strophanthuspräparaten 1 : 10 bis 1 : 20 beträgt, stellt es sich für Convallaria auf 1 : 2,5 bis 1 : 4. Dieser geringe Abstand der wirksamen und der tödtlichen Dosis ist schon von dem ersten Untersucher der Pharmakologie der Convallaria maialis resp. des Convallamarins, Marmé, im Jahre 1868 gefunden worden. Wir werden übrigens gleich sehen, dass bei geschädigtem Kreislauf die wirksame Minimaldose auch der Convallaria sich bedeutend erniedrigt.

Auffällig ist ferner, dass die Wirksamkeit des Präparates von Strophanthus hispidus (alle drei Dosen) beim Warmblüter hinter derjenigen des Präparates aus Strophanthus Kombé zurückblieb, während der Valor



nach Focke am Frosch umgekehrt für das letztere Präparat kleiner gefunden wurde[1]).

Betrachtet man die Gesammtheit der Ergebnisse am normalen Thier, so erhellt aus ihnen:

1. Soweit es die geringe Zahl der Versuche zu erschliessen gestattet, fallen die drei oben bezeichneten Dosen, jede einzelne auch für verschiedene Thiere, für ein und dasselbe Präparat annähernd constant aus, so dass sie also einzeln oder zusammen eventuell zur Werthbestimmung bei gleichen Präparaten verschiedenen Jahrgangs oder verschiedener Aufbewahrungsdauer dienen können.

2. Vergleicht man die einander entsprechenden Dosen verschiedener Präparate für den Warmblüter einerseits und die Valoren am Frosch nach Focke andererseits auch für die verschiedenen Präparate unter sich, so findet man unter Berücksichtigung dessen, dass man die Wirkungsstärke am Warmblüter der aufs Kilo berechneten Dosis umgekehrt proportional zu setzen hat, Verhältnisszahlen derselben Grössenordnung, die freilich von genauer Uebereinstimmung weit entfernt sind, vor allem für den Vergleich der Präparate aus verschiedenartigen Drogen.

So ist der Valor der Convallariapräparate durchschnittlich 4 bis 5 mal so gross wie derjenige der hochwerthigen Digitalispräparate (Digitalis 1911, Digipuratum Knoll, Präparat Degen & Kuth), derjenige der Strophanthuspräparate 10—15 mal so gross. Von den Convallariapräparaten ist eine 3—7 mal kleinere Dosis genügend, um eben merkliche Pulsverlangsamung zu erzeugen als von den Digitalispräparaten; ja zur Hervorbringung maximaler Pulsverlangsamung und dauernder Blutdrucksteigerung genügt schon der 10.—15. Theil der Dosis, die bei Digitalispräparaten nöthig ist, für die Convallariaepräparate und für die primär letale Dosis geht das Verhältniss bis zu 1 : 20 hinauf. Für Strophanthus, wo der Abstand zwischen eben wirksamer und primär tödtlicher Dosis nicht so klein ist; wie bei Convallaria (siehe oben), sondern eher demjenigen bei den Digitalispräparaten entspricht, sind alle drei Dosen etwa 100 mal kleiner als die entsprechenden der letzteren, wenigstens für Strophanthus Kombé, während bei dem wie erwähnt am Warmblüter schwächer wirksamen Strophanthus hispidus sie nur 20—50 mal kleiner sind, was dem Verhältniss der Froschvaloren schon näher kommt.

Aus den angehängten Versuchsprotokollen ist übrigens ersichtlich, dass die absolute pharmakodynamische Wirksamkeit, nämlich die Grösse der erzielten Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung speciell bei der Injection der als maximal pharmakodynamisch zu bezeichnenden Dosis für die Strophanthuspräparate beim Kaninchen durchwegs weit bedeutender war als bei den Digitalispräparaten.

Inwieweit nun das bis jetzt besprochene Material, nämlich die Froschvaloren und die am normalen Säugethier ermittelten minimal und maximal pharmakodynamisch wirksamen sowie letalen Dosen, einen Anhalt für

1) Wie uns Herr Prof. Boruttau mittheilt, zeigte sich bei der Registrirung am suspendirten Froschherzen die Verstärkung der Systolen weit ausgesprochener durch Strophanthus Kombé, als durch hispidus.



die unmittelbare therapeutische Wirkung an Herzkranken wenigstens bei intravenöser Einführung der verschiedenartigen Präparate zu geben geeignet sind, der Beantwortung dieser weiteren Frage glaubten wir durch Versuche an Thieren mit geschädigtem Kreislauf näher treten zu können.

Was zunächst die Schädigungen betrifft, die sich in Herabsetzung des arteriellen Blutdruckes ohne wesentliche Betheiligung des Herzens äussern, so hatte H. Straub[1]) Versuche an Katzen angestellt, in denen er bei stationär erniedrigtem Blutdruck infolge von Arsenvergiftung, hoher Rückenmarksdurchschneidung und Chloroformnarkose durch Injection von Strophanthin keine Blutdrucksteigerung erzielen konnte. In geringem Maasse erzielte er eine solche bei in Folge Aderlasses herabgesetztem Blutdruck, nahm indessen an, dass diese auch ohne Strophanthin erzielt worden wäre. Hernando, welcher die Wirkung von Strophanthin und Helleborein am Kaninchen prüfte[2]), hat durch Wiederholung des Aderlasses für dauernde Blutdruckserniedrigung gesorgt und durch die Herzmittel Erhöhung desselben erhalten, welche diejenige bei normalen Thieren, sowie solchen mit durch Chloralhydrat herabgesetzten Druckwerthen bedeutend übertrafen und den Blutdrucksteigerungen gleichkamen, die der Autor an dem nach Bock und Hering verkürzten Kreislauf erhielt; die Steigerungen des Blutdrucks betrugen nämlich in Prozenten:

	Maximal	Minimal	im Mittel
Normale Thiere	21	1	5,8
Chloralhydratthiere . .	6	2	4
Entblutete Thiere . . .	31	10	21,8
Verkürzter Kreislauf .	35	11	21

Diese stärkere Wirkung nach genügend reichlicher Blutentziehung, die nach den oben erwähnten Untersuchungen Fahrenkamp's hauptsächlich auf Verengerung der Darmgefässe zu beziehen sein dürfte, haben auch wir durchaus bestätigen können, insofern durch intravenöse Injection von Mengen, welche am normalen Thier nur eine geringe Herabsetzung der Herzschlagfrequenz und keine merkliche Blutdruckänderung erzeugten, bei durch reichliche Blutentziehung stark darniederliegendem Drucke eine Steigerung erzielt wurde, die meistens von einiger Dauer war und dem Medicament selbst[3]) die Wirkung der Verbesserung der gesammten Kreislaufverhältnisse zuzuschreiben gestattete; freilich wurde durch nachträgliche Injection von Kochsalzlösung verhältnissmässig mehr erreicht, ja bei stark darniederliegendem Blutdruck konnte es vorkommen, dass das Herzmittel erst zusammen mit Kochsalzlösung überhaupt zu wahrnehmbarer Wirkung (Blutdrucksteigerung mit Pulsverlangsamung) gelangte.

---

1) Therapeutische Monatshefte. 1910. Märzheft.

2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1911. Bd. 66. S. 118.

3) Die mit ihm eingeführte Flüssigkeitsmenge ist so gering, dass sie für Wiederfüllung des Gefässsystems absolut nicht in Betracht kommt; ebensolche Dosen Kochsalzlösung waren gänzlich wirkungslos.



Tabelle III stellt die Hauptergebnisse solcher Versuche zusammen, deren Einzelheiten gleichfalls aus den angehängten Protokollen ersichtlich sind.

Tabelle III.

Präparat	Angew. Verdünnung	Dosis pro kg Thier	Gesammtblutverlust und Stand des Drucks vor Injection	Injection bewirkt Steigerung
Digitalysatum Bürger	1 : 2	0,24	30 ccm Blut verloren; Druck von 88 auf 20 mm Hg gefallen	von 20 auf 60 mm
Dasselbe Präparat	1 : 10	0,11	—	unwirksam
Digitalisdialysat Golaz	1 : 10	0,22	28 ccm Blut verloren; Druck von 120 auf 24 mm Hg gefallen	von 24 auf 50 mm
Convallariapräparat Degen & Kuth	1 : 20	0,022	40 ccm Blut verloren; Druck von 170 auf 30 mm Hg gefallen	von 30 auf 70 mm
Strophanthus hispidus-Präp. Degen & Kuth	1 : 200	0,005	50 ccm Blut verloren; Druck von 110 auf 20 mm Hg gefallen	von 20 auf 40 mm

Im Ganzen zeigen die Versuche, dass Dosen der Digitalispräparate, welche am normalen Kaninchen eben merkliche pharmakodynamische Wirkung haben, beim entbluteten Thier recht kräftig und anhaltend wirken; die Dosis der Präparate von Convallaria maialis und Strophanthus hispidus, welche ebenfalls solche kräftige Wirkung hatte, war dagegen mehrfach kleiner als die minimale pharmakodynamische für das lebende Thier. Es ist danach gewiss anzunehmen, dass durch geeignete intravenöse Verabreichung von Convallariapräparaten oder Convallamarin schnelle therapeutische Erfolge nach Art der durch intravenöse Strophanthininjection erreichten erzielbar sein dürften, ohne Intoxicationsgefahr; die immer wiederkehrenden absprechenden Berichte über die stomachale Verwendung der Convallaria können angesichts der stets positiven Thierversuche, welche eine constante Einstellung auch dieses Herzmittels[1]) ermöglichen, nur auf mangelhafte, beziehentlich individuell verschiedene Resorptionsverhältnisse vom Magendarmtract aus bezogen werden.

Man hat die Thatsache, dass die Wirkung der Herzmittel erst am geschädigten Herzen so recht manifest wird, auch durch künstliche Erzeugung von Klappenfehlern bei Versuchsthieren zu erhärten gesucht; Cloetta[2]) und Gelbart[3]) haben bei derartig arteficiellen Aorteninsufficienzen, die ständig mit Digitalis behandelt wurden, durch vergleichende Wägung der Herzen und derjenigen unbehandelter, aber mit demselben Vitium versehener Controlthiere direct die compensationsbegünstigende Wirkung des Mittels nachgewiesen: die Herzen der Digitalisthiere waren kleiner als diejenigen der Controlthiere, bei denen in Folge ungünstigerer Vertheilung der Herzarbeit die Hypertrophie sich eher entwickelte. Zur

1) Siehe Boruttau, Therapie der Gegenwart. 1908.
2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1909. Bd. 59. S. 209.
3) Ebenda. 1911. Bd. 64. S. 167.



Werthbestimmung eines Herzmittels und Werthvergleichung mehrerer dürfte sich diese Methode freilich kaum eignen. Wir haben dagegen an die Verwendung von Giftwirkungen gedacht, welche Entartung des Myocards, dadurch Herabsetzung der Herzleistung und Schädigung der gesammten Kreislauffunctionen bewirken. Dass H. Straub die Arsenvergiftung nicht in diesem Sinne verwerthbar gefunden hatte, wurde oben schon berichtet; eher war etwas von der Phosphorvergiftung zu erwarten. Gelang es uns auch nicht, derartige Herabsetzung des Blutdrucks durch die Vergiftung zu erzielen, wie durch kräftige Blutentziehung, offenbar deshalb, weil die vasomotorische Innervation bis sehr nahe zum Tode des Thieres die Minderleistung des Herzens compensirt, so constatirten wir immerhin in den wenigen Versuchen, welche die Tabelle IV zusammenstellt, dass durch kleinere Gaben als beim normalen Thier eine kräftige Blutdrucksteigerung hervorgerufen wird. Das Verhältniss dieser Dosen zwischen Digitalis- und Strophanthuspräparat betrug 25 : 1, kam also demjenigen der Froschvaloren näher als das beim normalen und entbluteten Kaninchen gefundene. In dem einen Falle, in welchem bei akuter Vergiftung mit einmaliger grösserer Dosis der Blutdruck gegen die Norm gar nicht oder nur wenig herabgesetzt war, war die Steigerung durch die entsprechende Digitalisdose auch unbedeutend.

Tabelle IV.

Präparat	Angew. Verdünnung	Dosis pro kg Thier	Zustand des Thieres	Wirkung der Injection
Digitalysatum Bürger	1 : 2	0,4	chronische P-Vergiftung seit 14 Tagen	Blutdruck steigt von 110 auf 144 mm
do.	1 : 2	0,22	akute P-Vergiftung mit 30 mg	Blutdruck steigt von 140 auf 150 mm
Strophanthus - Kombé-Präp. Degen & Kuth	1 : 50	0,016	chronische P-Vergif- in 18 Tagen	Blutdruck steigt von 88 auf 116 mm

Bekanntlich kann die elektrische Durchströmung des Herzens zu sehr bedeutenden Störungen seiner Thätigkeit führen, insbesondere zu Herzflimmern (fibrillären Zuckungen des Myocards), welches um so leichter dauernd und tödtlich ist, je höher das Versuchsthier in der Thierreihe steht. Tödtung (nicht blosser Scheintod oder vorübergehende Lähmung) durch industriellen Starkstrom muss nach Prevost und Battelli[1]) auf die Erzeugung solchen irreparablen Herzflimmerns zurückgeführt werden. Bei manchen Thieren ist es nicht andauernd, auch hat man, wenn solches Flimmern im Experiment durch mässig gespannten Gleich- oder Wechselstrom niedriger Frequenz erzeugt war, es durch Einwirkung höher gespannter und frequenterer Wechselströme aufheben und das Herz wieder zu rhythmischer Thätigkeit veranlassen können. Es fragt sich nun, ob

1) Siehe Turettini, Thèse de Genève. 1908.

nicht auch pharmaceutische Herzmittel auf ein derart auf elektrischem Wege geschädigtes Herz regulirend einwirken, wenn es flimmert, die coordinirte Thätigkeit wiederherstellen können.

Bisher sind Versuche mit Digitalispräparaten nur in der Weise angestellt worden, wie auch mit Narcoticis u. ä., dass nämlich die Thiere vorher vergiftet wurden und dann untersucht wurde, ob die Wirkung des elektrischen Stromes auf das Herz irgendwie anders geartet auftrat als ohne vorherige Vergiftung. Für die Digitalis waren die Ergebnisse völlig negativ[1]).

Wir haben einige Versuche an Meerschweinchen in der Richtung angestellt, das durch Einwirkung von Gleichstrom mittlerer Spannung bewirkte Herzflimmern, über das uns theils Registrirung der Thätigkeit des blossgelegten und suspendirten Herzens selbst, theils diejenige des arteriellen Blutdrucks Auskunft gab, durch Injection von Digitalis zu beeinflussen, aber ohne Erfolg.

Fassen wir die Ergebnisse der berichteten Versuche zusammen, so dürfen wir sagen, dass die Bestimmung des Valors am Frosch nach Focke, ergänzt durch Injectionsversuche am Warmblüter, bei denen durch aufeinanderfolgende Injectionen die minimal-wirksame, die maximal-pharmakodynamische und die primär tödtliche Dosis jedes Präparates festgestellt wird, nicht nur zur Einstellung des nämlichen Präparates verschiedener Ernte und Aufbewahrungsdauer dienen kann, sondern auch einen gewissen Anhalt geben kann für einen Vergleich der Wirkungsstärke verschiedenartiger Präparate bei directer Einführung in die Blutbahn. Die Registrirung des Blutdrucks am Warmblüter in diesen Versuchen giebt aber des ferneren noch wichtige Anhaltspunkte für die Qualität der Wirkung, insofern sie unbeschadet individueller Unterschiede die Grösse der maximal erreichbaren Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung, die mehrfach, so zuletzt von Sluytermann[2]) als charakteristisch bezeichnete Bigeminie resp. Rhythmushalbirung durch entsprechende Dosen deutlich hervortreten lässt. Nur so kann aus der rein quantitativen auch eine qualitative Werthbestimmung gemacht werden, die feinere Detailunterschiede in der Wirkungsweise der verschiedenen Arten von Präparaten hervortreten lässt.

Es muss anderseits betont werden, dass auch solche „combinirte Werthbestimmung" sich noch gar nicht auf diejenigen Factoren erstreckt, welche erst die Unterschiede der therapeutischen Wirkung bei der üblichen Verabreichung der Herzmittel per os und in öfters wiederholten Dosen begründeten: es sind das die Verhältnisse der Resorption vom Magen-Darmcanal ins Blut, sowie die Summirung und „Cumulirung" der Einzelwirkungen. Nachdem wenigstens in letzterer Richtung bereits werthvolle Arbeiten vorliegen, halten wir es nicht für ausgeschlossen, dass auch diese Factoren mit der Zeit einer zahlenmässigen Auswerthung zugänglich gemacht werden können.

1) Siehe Battelli's Zusammenstellung des gesammten Materials im ersten Band des Handbuchs der gesammten Elektromedicin von Boruttau-Mann.

2) Zeitschr. f. Biologie. 1909. Bd. 57. S. 112.



Versuchsprotokolle.

I. Protokolle der Werthbestimmungen am Frosch nach Focke.

Nummer	Froschgewicht	Präparat	Verdünnung	Angewendete Dosis	Auf die Drogue bezogen	Herzschläge vor d. Injection	Zeit t	Zeit Durchschnitt	Valor v	Valor Durchschnitt
1 a	19,50	Digalen	1 : 1	1,0	1 ccm =	40	20	17	0,98	
b	15,36	Cloetta **1911**			0,15 Folia	69	14		1,12	1,06
c	21,25				Digitalis	68	19	17	1,12	
d	15,20					64	15		1,02	
2 a	21,50	Digitalysatum	1 : 3	0,50	1 : 1	48	21,3		2,00	
b	20,20	Bürger & W.				52	18	21,2	2,24	2,24
c	30,20	**1903**				46	24,3		2,48	
3 a	19,30	Digitalis Dia-	1 : 3	0,50	? ?	58	15		2,58	
b	18,00	lysat. Golaz				58	14	14,34	2,66	2,59
c	24,10	**1908**				66	14		2,53	
4 a	33,30	Digitalysatum	1 : 3	0,50	? ?	48	13		5,13	
b	32,40	Bürger & W.				48	10	12,34	6,69	5,29
c	28,15	**1911**				58	14		4,03	
5 a	26,00	Digipuratum	1 : 3	0,05	1 = 0,1	60	8,3		6,12	
b	23,40	Knoll **1911**		Subst.	Fol. Dig.	56	9	9,40	5,20	
c	22,90			0,5 Lös		58	11		4,19	
a	17,20			10 pCt.		60	7		4,92	
b	31,90					58	12	9,66	5,32	
c	26,20					60	10		5,24	5,31
a	37,10					40	12		4,52	53,15
b	33,75					48	9	9,40	6,75	
c	17,65					46	7		5,04	
a	30,35					50	10		6,07	
b	25,80					46	11	10,40	6,67	
c	28,80					60	11		5,24	
6 a	27,10	Digitalis	1 : 7	0,25	1 aus 4	48	16		6,78	
b	35,40	Degen & Kuth			Folia Digi-	58	20	17	7,08	7,61
c	31,30	**1910**			talis	46	14		8,95	
7 a	25,20	Adonis Verna-	1 : 3	0,50	? ?	68	8		6,30	
b	23,00	lis Golaz				66	7	6,20	3,58	7,46
c	19,00	**1906**				58	4		9,50	
8 a	24.35	Convallaria	1 : 19	0,1	? ?	60	11,3		21,09	
b	48,35	majalis Go-				60	16	12,10	30,22	
c	33,15	latz 1908				56	9		36,83	
a	21,90					60	9		24,34	
b	17,90					70	11	15,20	16,28	25,46
c	43,90					58	26		16,89	
a	40,20					60	10		40,20	
b	28,10					48	12,3	11,53	22,48	
c	35,95					50	12,3		20,76	
9 a	29,95	Convall. ma-	1 : 39	0,1	1 aus 2	60	14	13	21,40	
b	42,60	jalis Degen			Flores	62	12		35,50	26,10
c	42,40	& Kuth 1910			Convall.	60	21	19,20	22,60	
d	44,20					60	17,3		25,50	
10 a	34,15	Convall. ma-	1 : 39	0,1	1 aus 2	60	9	10,31	37,94	
b	25,50	jalis Degen			Flores	60	12,3		20,32	
c	16,05	& Kuth 1911			Convall.	58	7	7,45	22,93	29,21
a	22,45					64	8,3		26,29	
b	35,45					46	10,3	11,15	34,71	
c	39,45					58	12		32,96	



Nummer		Frosch-gewicht	Präparat	Verdünnung	Angewendete Dosis	Auf das Präparat bezogen	Herzschläge vor d. Injection	Zeit t	Zeit Durch-schnitt	Valor v	Valor Durch-schnitt
11	a	32,15	Strophanthus Kombé Degen & Kuth 1911	1 : 39	0,05	1 aus 0,5 Semen Stroph.	48	9	7,40	71,45	75,18
	b	36,25					60	5		145,80	
	c	15,35					40	9		34,11	
	a	16,15					64	6,3	5,15	54,27	
	b	22,40					60	4		112,00	
	a	37,35					60	8	7	93,37	
	b	20,90					58	7		59,72	
	c	17,50					56	6		58,34	
	a	21,50					60	8	8,20	53,75	
	b	20,20					58	9		44,89	
	c	43,50					60	8		96,67	
	a	19,00	Strophanthus hispidus Degen & Kuth 1911	1 : 39	0,05	1 aus 0,5 Semen Stroph.	44	6,3	9,30	60,82	86,75
	b	39,60					58	13		60,93	
	c	48,70					56	9		108,23	
	a	45,75					58	12,3	13,30	74,40	
	b	40,55					42	17,3		46,88	
	c	35,05					46	10,3		68,06	
12	a	43,30	Strophanthus hispidus Degen & Kuth 1911	1 : 39	0,05	1 aus 0,5 Semen Stroph.	40	8	5,10	108,25	86,75
	b	18,80					42	3		125,34	
	c	22,20					58	4,3		107,91	
	a	19,40					46	5,3	4,30	73,21	
	b	18,70					44	3,3		113,34	
13	a	52,70	Strophanthus + Convallaria Degen & Kuth 1911	1 : 19	0,05	1 aus 0,125 Semen Stroph. + 0,5 Flores Convall.	66	9,3	8	111,18	81,79
	b	32,15					58	7		91,87	
	c	44,10					60	7,3		120,83	
	a	23,90					60	8	9,20	59,75	
	b	28,25					66	11		51,19	
	c	25,15					52	9		55,89	
	a	35,05	Digistrophan Goedecke 1911	1 : 39	0,1	1 aus 0,67 Fol. Digit. + 0,33 Semen Stroph.	50	4,3	7	81,30	57,20
	b	37,15					52	7,3		50,90	
	c	38,25					60	8		47,80	
	a	25,85					58	5	5,40	51,70	
	b	32,45					50	5,3		61,20	
	c	31,60					58	6,3		50,20	

II. Protokolle der Versuche am normalen Kaninchen.

1. Blutdruckregistrirung mit dem Hg-Manometer.

Datum	Gewicht d. Thieres g	Präparat	Verdünnung	Tödtl. Dosis ccm	Herzschläge vor der Injection in 20 Sec.	Herzschläge nach der Injection in 20 Secunden	Blutdruck vor der Inject. mm	Blutdruck nach der Injection mm
5. XII.	2200	Digitalysatum Bürger & Weinhagen 1911	1 : 2	24	90	nach 1 ccm = 85	140	144
						„ 4 „ = 77		
						„ 6 „ = 85		
						„ 8 „ = 65		180
						„ 12 „ = 50		
						„ 16 „ = 50		188
						„ 24 „ = 60		172
						Blutdruck fällt und steigt von selbst = 72		166

Datum	Gewicht d. Thieres g	Präparat	Verdünnung	Tödtl. Dosis ccm	Herzschläge vor der Injection in 20 Sec.	Herzschläge nach der Injection in 20 Secunden	Blutdruck vor der Inject. mm	Blutdruck nach der Injection mm
6. XII.	2500	Digalen Cloetta	1 : 2	?	70	nach 3 ccm = 74	110	118
						„ 6 „ = 57		
						„ 9 „ = 43		104
						„ 15 „ = 66		92
						„ 21 „ = 59		
		Digitalis Degen & Kuth	1 : 2	14	?	nach 1 ccm = 58	84	84
						„ 2 „ = 57		
						„ 4 „ = 52		84
						„ 8 „ = 41		116
						„ 12 „ = 23		136
						„ 14 „ = 16		130
7. XII.	2650	Strophanthus Kombé Degen & Kuth	1:200	24	75	nach 2 ccm = 64	60	80
						„ 4 „ = 66		88
						„ 8 „ = 71		96
						„ 9 „ = 51		100
						„ 17 „ = 77		100
						„ 24 „ = 62		
8. XII.	2750	Strophanthus hispidus	1 : 50	17	83	nach 2 ccm = 77	100	102
						„ 4 „ = 83		106
						„ 6 „ = 75		106
						„ 12 „ = 70		110
						„ 13 „ = 34		110
						„ 14 „ = 36		104
						„ 16 „ = 59		86
						„ 17 „ = 50		
9. XII.	2350	Convallaria majalis	1 : 50	8	80	nach 1 ccm = 84	110	110
						„ 2 „ = 66		80
						„ 3 „ = 56		110
						„ 4 „ = 79		128
						„ 5 „ = 78		120
						„ 8 „ = 34		ganz tief gesunken

2. Blutdruckregistrirung mit dem elastischen Manometer.

Datum	Gewicht d. Thieres g	Präparat	Verdünnung	Tödtliche Dosis ccm	Herzschläge vor der Injection in 10 Sec.	Herzschläge nach der Injection in 10 Secunden
10. XII.	2500	Digitalysatum Bürger **1911**	1 : 2	30,5	38	nach 2 ccm = 37
						„ 8 „ = 30
						„ 10 „ = 29
						„ 16 „ = 28
						„ 24 „ = 30
						„ 26 „ = 33
						„ 27 „ = 35
						„ 28 „ = 35
						„ 30,5 „ = 23
11. XII.	1950	Strophanthus Kombé Degen & Kuth **1911**	1:100	8	42	nach 4 ccm = 44
						„ 6 „ = 38
						„ 8 „ = 48

Datum	Gewicht d. Thieres g	Präparat	Verdünnung	Tödtliche Dosis ccm	Herzschläge vor der Injection in 10 Sec.	Herzschläge nach der Injection in 10 Secunden
11. XII.	2860	Strophanthus Kombé Degen & Kuth **1911**	1:100	12	45	nach 4 ccm = 44 „ 8 „ = 40 „ 10 „ = 33 „ 12 „ = 50
12. XII.	1910	Convallaria majalis Degen & Kuth **1911**	1 : 10	5	43	nach 2 ccm = 39 „ 4 „ = 21 „ 5 „ = 35
15. XII.	1900	Digalen Cloetta **1911**	1 : 2	noch nicht tödtliche Dosis 13,5	45	nach 1 ccm = 44 „ 2 „ = 42 „ 3 „ = 39 „ 6 „ = 34 „ 12 „ = 34 „ 13,5 „ = 32

IV. Protokolle der Versuche am phosphorvergifteten Thier.

Datum	Gewicht d. Thieres g	Präparat	Verdünnung	Herzschläge vor d. Inject.	Herzschläge nach der Injection	Blutdruck vor d. Inject. mm	Blutdruck nach der Injection mm	Zustand des Thieres	Bemerkungen
29. I.	2530	Stroph. hispidus Degen & Kuth 1911	1 : 50	96 in 20 Sec.	+ nach 2 ccm = 68 p + „ 5 „ = 64 p + „ 8 „ = 62 p	88 88	+ nach 2 ccm = 104 + „ 5 „ = 116 + „ 8 „ = 146	**Chronische** Vergiftung durch 0,023 Milligramm in 18 Tagen	3475 g Anfangsgew. Die 8 ccm warenkeine tödtliche Dosis. Das Thier starb 24 Std. spät.
30. I.	2420	Digitalysatum Bürger 1911	1 : 20	69 in 17 Sec.	+ nach 2 ccm = 64 p + „ 6 „ = 67 p + „ 10 „ = 60 p + „ 14 „ = 73 p + „ 20 „ = 56 p	 110	+ nach 2 ccm = 144 + „ 5 „ = 132 + „ 10 „ = 116 + „ 14 „ = 96 + „ 20 „ = 68	**Chronische** Vergiftung durch 0,022 Milligramm in 17 Tagen	3300 g Anfangsgew.
31. I.	4600	Dasselbe	1 : 2	65 in 20 Sec.	+ nach 2 ccm = 72 p + „ 5 „ = 64 p + „ 7 „ = 64 p + „ 9 „ = 56 p + „ 15 „ = 59 p + „ 23 „ = 44 p + „ 25 „ = 28 p + „ 27 „ = 22 p	140	+ nach 2 ccm = 148 + „ 5 „ = 144 + „ 7 „ = 134 + „ 9 „ = 126 + „ 15 „ = 124 + „ 23 „ = 112 + „ 25 „ = 126 + „ 27 „ = 146	**Acute** Vergiftung mit 0,030 Milligramm in 3 Tagen	4680 g Anfangsgew.

III. Protokolle der Versuche am entbluteten Thier.

Datum	Gewicht d. Thieres	Präparat	Verdünnung	Herzschläge in 20 Secunden vor d. Aderl.	Herzschläge in 20 Secunden nach dem Aderlass	Herzschläge nach der Injection	Blutdruck in mm vor d. Aderl.	Blutdruck in mm nach dem Aderlass	Blutdruck in mm nach dem Aderlass
9. I.	2050 g	Digitalysatum	1 : 2	88 p	— nach 20 ccm Blut = 68 p		100	— nach 20 ccm Blut = 52	
		Bürger	1 : 10	72 p	— „ 30 „ „ = 57 p		86	— „ 30 „ „ = 20	
		1911				+ 1 ccm (1 : 2) = 50 p			+ 1 ccm (1 : 2) = 60
					— „ 37 „ „ = 45 p			— „ 37 „ „ = 32	
						+ 1 „ (1:10) = 45 p			+ 1 „ (1:10) = 30
						+ 1,5 „ (1:10) = 50 p			+ 1,5 „ (1:10) = 28
						+ 2,5 „ (1:10) = 45 p			+ 2,5 „ (1:10) = 24
						+25 „ Kochsalz = 52 p			+25 „ Kochsalz = 54
10. I.	2250 g	Dasselbe	1 : 10	88 p	— nach 17 ccm Blut = 50 p		88	— nach 17 ccm Blut = 54	
					— „ 30 „ „ = 58 p			— „ 30 „ „ = 38	
					— „ 36 „ „ = 64 p			— „ 36 „ „ = 48	
					— „ 40 „ „ = 65 p			— „ 40 „ „ = 42	
						+ 1,5 ccm = 64 p			+ 1,5 ccm = 40
						+ 2,5 „ = 55 p			+ 2,5 „ = 38
						+ 40 NaCl = 27 p			+ 40 ccm NaCl = 74
11. I.	2300 g	Digitalis Dialysat.	1 : 10	89 p	— nach 28 ccm Blut = 76 p		120	— nach 28 ccm Blut = 24	
		Golaz	1 : 2			+ 2,5 ccm (1:10) = 89 p			+ 2,5 ccm (1:10) = 50
						+ 2,5 „ (1:10) = 75 p			+ 2,5 „ (1:10) = 40
					— „ 36 „ „ = 86 p			— „ 36 „ „ = 40	
						+ 1 „ (1 : 2) = 74 p			+ 1 „ (1 : 2) = 42
						+ 1 „ (1 : 2) = 65 p			+ 1 „ (1 : 2) = 52
						+30 ccm Kochsalz = 62 p			+30 ccm Kochsalz = 104
12. I.	3100 g	Stroph. Kombé	1 : 200	96 p	— nach 32 ccm Blut = 50 p		110	— nach 32 ccm Blut = 30	
		Degen &	1 : 50		— „ 48 „ „ = 60 p			— „ 48 „ „ = 20	
		Kuth			— „ 65 „ „ = 67 p			— „ 65 „ „ = 30	
		1911				+ 2,5 ccm (1:200) = 56 p			+ 2,5 ccm (1:200) = 40
						+ 1 „ (1: 50) = 63 p			+ 1 „ (1 : 50) = 44
						+ 30 „ Kochsalz = 71 p			+30 ccm Kochsalz = 86
15. I.	4200 g	Convall. majalis	1 : 20	88 p	— nach 26 ccm Blut = 78 p		170	— nach 26 ccm Blut = 96	
		Degen &			— „ 43 „ „ = 46 p			— „ 43 „ „ = 30	
		Kuth				+ 1 ccm = 60 p			+ 1 ccm = 70
		1911			— „ 53 „ „ = 88 p			— „ 53 „ „ = 40	
						+ 2 „ = 85 p			+ 2 „ = 28
						+ 40 „ NaCl = 56 p			+40 ccm Kochsalz = 96



XX.

Weitere Beiträge zur Kritik der Viscositätsbestimmungsmethoden[1].

Von

Prof. Dr. **Egmont Münzer** und Dr. **Ferdinand Bloch**
(Prag). (Franzensbad).

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Im Haushalte eines jeden Organismus spielen neben den rein chemischen die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Stoffe eine grosse Rolle.

Diese Erkenntniss hat dazu geführt, dass man die seit langem gekannten, aber doch nicht genügend beachteten physikalisch-chemischen Eigenschaften der Körperstoffe genauer analysirte und die zu ihrer Feststellung nöthigen Bestimmungsmethoden verfeinerte. Hieraus erklärt sich auch das Interesse, welches man der Viscositätsbestimmung entgegenbrachte.

Die Methoden nun, welche die Physik zur Bestimmung der Viscosität bietet, sind vielfache. Am gebräuchlichsten sind wohl jene Methoden, bei denen der Reibungscoefficient durch Capillarausfluss bestimmt wird.

Auf diese Weise haben Hagen, Poiseuille und Hagenbach experimentell und mathematisch die Factoren, von welchen der Ausfluss einer Flüssigkeit durch enge Röhren abhängt, studirt und hierfür den Ausdruck gewonnen:

$v = 1/\eta \cdot \frac{\pi r^4 p t}{8 l}$, in welcher Formel p den Druck, unter welchem der Ausfluss erfolgt, t die Ausflusszeit, l und r Länge und Halbmesser der Ausflusscapillare bezeichnen.

Für η transformirt, ist $\eta = \frac{1}{v} \cdot \frac{\pi r^4 p t}{8 l}$, daraus folgt, wie leicht ersichtlich, dass Viscosität, (η_1) einer zweiten Flüssigkeit bei gleichen l, r, p $\eta_1 = \frac{1}{v_1} \cdot \frac{\pi r^4 p t}{8 l}$ oder $\eta : \eta_1 = v_1 t : v t_1$.

1) Nach einem am 12. Januar 1912 in der Wissenschaftlichen Gesellschaft deutscher Aerzte in Böhmen gehaltenen Vortrage.



Richtiger sollte es lauten $\eta : \eta_1 = v_1 \, t \, s : v \, t_1 \, s_1$ (wobei s und s_1 die specifischen Gewichte der beiden Flüssigkeiten bezeichnen, da

$$p = h \, s$$
$$p_1 = h \, s_1;$$

wenn aber s und s_1 unwesentlich voneinander abweichen, kann man dieselben vernachlässigen.)

Daraus ergiebt sich, dass $\eta_1 = \eta \cdot \frac{v \, t_1}{v_1 \, t}$ und dass wir η_1 bestimmen können, entweder durch Elimination des v, indem wir gleiche Volumina ausfliessen lassen, also $v = v_1$ setzen, dann wird $\eta_1 = \eta \cdot \frac{t_1}{t}$ oder, indem wir t eliminiren, d. h. die Flüssigkeiten gleiche Zeit auslaufen lassen, also $t = t_1$ machen, dann wird $\eta_1 = \eta \frac{v}{v_1}$.

Da aber η die Vicosität des Wassers = 1 gesetzt wird — wir bestimmen die Viscosität relativ gegen Wasser —, so wird

$$\text{im ersteren Falle } \eta_1 = \frac{t_1}{t} \quad (1)$$

$$\text{im zweiten Falle } \eta_1 = \frac{v}{v_1} \quad (2)$$

wie dies allgemein bekannt und auch von uns in einer früheren Arbeit entwickelt wurde.

Der erste hier beschriebene Weg: Bestimmung der Viscosität durch Berücksichtigung der verschiedenen Ausflusszeiten der gleichen Flüssigkeitsmengen entspricht dem von Ostwald[1]) eingehaltenen Princip, welchem Hirsch-Beck[2]) und Determann[3]) bei ihren Apparaten folgten. Der letztere Apparat ist ausserordentlich handlich, und wie wir in unserer ersten Arbeit betonten, anscheinend physikalisch einwandfrei.

Der zweite hier besprochene Weg — die auf ihre Viscosität zu prüfende Flüssigkeit wird gleichzeitig und gleich lange wie die Vergleichsflüssigkeit — Wasser — unter sonst gleichen Bedingungen ausfliessen gelassen und die Viscosität aus dem Verhältnisse der Ausflussmengen beider Flüssigkeiten bestimmt — wurde von Hess[4]) und uns[5]) gewählt.

---

1) Ostwald, Grundriss der allgemeinen Chemie. 3. Auflage. S. 155. Leipzig 1899, Verlag Engelmann.

2) C. Hirsch und C. Beck, Ein Methode zur Bestimmung des inneren Reibungswiderstandes des lebenden Blutes beim Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1900. Bd. 49. S. 1685.

3) Determann, Ein einfaches, stets gebrauchsfertiges Blutviscosimeter nebst Bemerkungen zur Methodik der Viscositätsbestimmungen. 24. Congress f. inn. Med. 1907. S. 531.

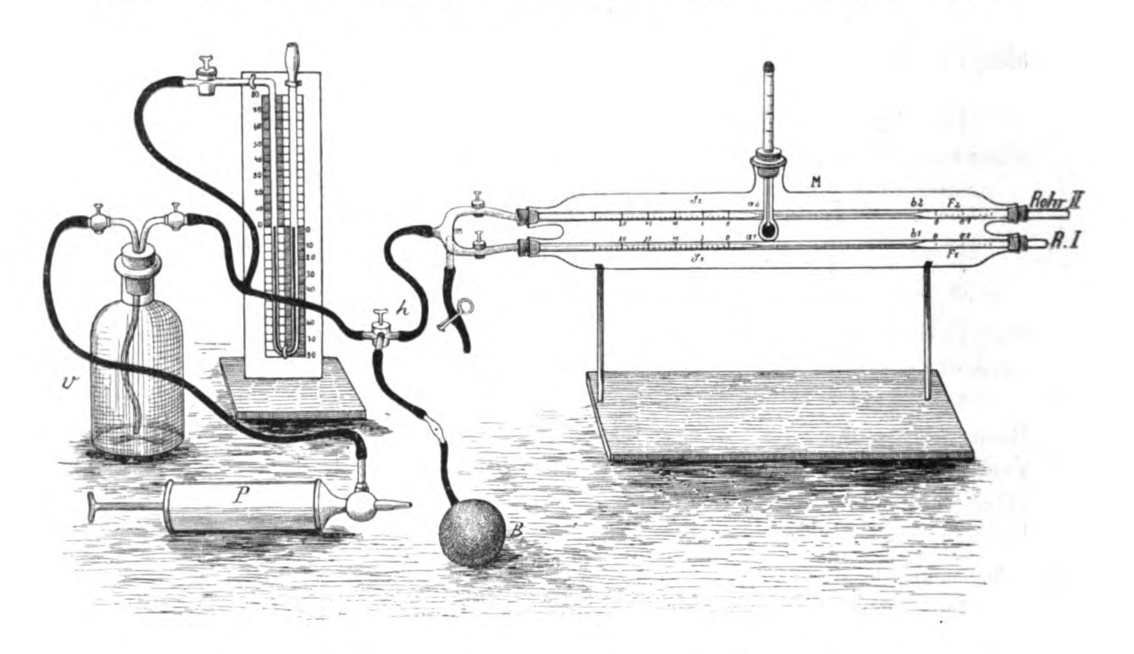
4) Hess, Ein neuer Apparat zur Bestimmung der Viscosität des Blutes. Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 1590.

5) E. Münzer und F. Bloch, Die Bestimmung der Viscosität des Blutes mittels der Apparate von Determann und Hess nebst Beschreibung eines eigenen Viscosimeters. Mediz. Klinik. 1909. No. 9—11.



Wir wollen jetzt den von uns hergestellten Apparat kurz besprechen:

Unser Apparat (s. Figur) besteht aus zwei gleich langen, sehr engen Capillaren (a_1 — b_1; a_2 — b_2), an welche auf der einen Seite die Füllungsräume auf der anderen Seite die Sammelräume angeschlossen sind. Die Füllungsräume (F_1, F_2) sind gleich gross und sind behufs Prüfung des technisch richtigen Aufbaues (gleicher Capillarenweite und -länge; gleicher Anschlussverhältnisse von F_1 — F_2 bezw. S_1 — S_2 an die Capillaren) mit Volumtheilung versehen; jeder zwischen zwei Theilstrichen des Füllungsraumes unseres Apparates gelegene Raum entspricht 0,01 ccm. Die Sammelräume (S_1; S_2) sind verschieden weit; wären sie gleich weit, dann müsste das für Wasser, die flüssigere Flüssigkeit, bestimmte Sammelrohr S_2 viel länger sein als das Sammelrohr S_1 und eine höchst unbequeme Länge besitzen, um entsprechende Bestimmungen durchführen zu können; man umgeht dies, in-



dem man das für Wasser bestimmte Sammelgefäss (S_2) entsprechend weiter nimmt. Dabei ist aber das Sammelrohr S_2 noch immer weniger weit als die Füllungsräume. Die beiden Sammelgefässe sind in jenen Punkten, wo die zum Capillaranschluss bei a_1 bezw. a_2 nöthige Verjüngung aufhört, mit 0 signirt und von hier gegen das gemeinschaftliche Mittelstück (m) hin mit Theilstrichen versehen. Der Abstand zweier Theilstriche von einander kann nach beliebigem Maassstabe genommen werden, bei uns beträgt derselbe immer 3 mm. Die beiden Capillaren sowie die anschliessenden Theile der Füllungs- und Sammelräume sind in ein cylindrisches Glasgefäss (M) eingeschlossen, das mit Wasser gefüllt wird, dessen Temperatur am Thermometer abgelesen werden kann. Die Ablesung des jeweiligen Flüssigkeitsstandes in beiden Sammelgefässen ist sehr bequem uud kann noch besser vorgenommen werden dadurch, dass man durch Drehung des Gefässes M die Capillaren nicht wagrecht nebeneinander, sondern schräg zueinander legt, eventuell die Lage der

Capillaren zueinander bei den verschiedenen Einzelbestimmungen ändert, wodurch auch ein Sedimentiren des Blutes verhindert wird. Die beiden Sammelröhren wurden in der von Hess angegebenen Weise nach aussen geführt, vereinigen sich daselbst in einem gemeinsamen Mittelstück (m), an welchem sich bei unserem Apparate, wie bereits früher erwähnt, zwei Ansätze befinden; der eine zum Anschlusse der Saugvorrichtung bestimmt — wir haben für die folgenden Versuche diese mit dem Manometer direct verbunden, — der andere, mit Gummistück und Klemme versehen, zur sofortigen Unterbrechung des Druckes resp. Zuges und zur bequemen Reinigung des Apparates angebracht.

Unser Apparat unterscheidet sich also von dem Hess'schen in einigen wesentlichen Punkten:

1. Durch den mit Wasser gefüllten Glasmantel (M), welchen wir dem Determann'schen Apparate entlehnten. Hess hatte, wie aus seinen Angaben hervorgeht, eine viel complicirtere Einrichtung (siehe unsere Arbeit in der Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, Bd. 7, S. 3 des Separatabdruckes). Doch spielt, wie man den Angaben von Hess[1]) entnehmen kann, und uns eigene Bestimmungen lehrten, die Vernachlässigung dieses Factors keine besondere Rolle.
2. Durch die Einschaltung des Manometers, um unter bestimmtem Drucke bezw. Zuge arbeiten zu können. Wir kommen auf diesen Punkt später ausführlich zu sprechen, möchten aber schon hier bemerken, dass wir bei unseren Bestimmungen der Viscosität mit den Apparaten von Hess und Determann gefunden hatten, dass diese Apparate nicht vollkommen übereinstimmende Resultate geben. Gleich in unserer ersten Arbeit hatten wir die Vermuthung ausgesprochen, dass die Ursache dieser Differenz in den verschiedenen Druckverhältnissen, unter welchen beide Apparate arbeiten, gelegen sein könnte. Aus diesem Grunde hatten wir, wie aus jener ersten Arbeit bereits hervorgeht, Untersuchungen bezüglich des Einflusses des Druckes resp. Zuges auf das Ergebniss der Viscositätsbestimmung für nöthig erachtet und in Folge dessen für die Möglichkeit der Einschaltung des Manometers vorgesorgt.
3. Unterscheidet sich unser Apparat vom Hess'schen durch die Scaleneintheilung.

Wir haben die von uns angegebene und aus der Figur ersichtliche Theilung der Sammelräume getroffen, bei welcher die einander gleichen Volumina der beiden Sammelgefässe erst bestimmt werden müssen, wie wir dies in unserer ersten Arbeit ausführten.

Es zwingt unser Vorgehen den Untersucher das Princip der Bestimmungsmethode zu erfassen und bietet die Möglichkeit, den Apparat in der verschiedensten Weise zur Viscositätsbestimmung benutzen zu können.

Bevor wir die Beschreibung unseres Apparates schliessen, möchten

1) Hess, Die Bestimmung der Viscosität des Blutes. Münch. med. Wochenschrift. 1907. No. 45. S. 2227. Kapitel: Versuchstemperatur.



wir mit Rücksicht auf eine diesbezügliche Bemerkung Determann's[1]) darauf hinweisen, dass die Handhabung unseres Apparates sehr leicht ist, da der Finger, bezw. die blutspendende Stelle, wie bei Determann's Apparate, an das Rohr I gelegt werden kann, während Hess das Blut zunächst in eine Glascapillare einsteigen lässt und diese erst an das Rohr I bringt; auch ist die zur Bestimmung nöthige Blutmenge nicht grösser als bei Verwendung des Hess'schen Apparates.

Als wir nun die Bestimmungen der Viscosität mit den verschiedenen Apparaten durchführten (l. c. No. 5, S. 295) fanden wir, dass alle Apparate bei dünnflüssigem Blute fast übereinstimmende Resultate gaben, bei viscöseren Flüssigkeiten diese Uebereinstimmung aber aufhörte, indem der Apparat Determann's viel höhere Werthe gab, als die beiden das Ausflussvolumen berücksichtigenden Apparate (Hess, Münzer-Bloch).

Wir selbst[2]) nahmen zur Erklärung dieser Differenz, nachdem wir eine Reihe eventuell veranlassender Momente (wie Sedimentirung der Blutkörperchen etc.) ausgeschlossen hatten, an, „dass vielleicht in den Apparaten gelegene physikalische Factoren für die differenten Bestimmungsresultate verantwortlich zu machen wären". Diesbezüglich kommen nun zwei Momente in Frage:

1. Wäre die Frage zu entscheiden, ob nicht die verschiedene Weite der Sammelgefässe (S_1; S_2) bei der Absaugung der Flüssigkeiten Einfluss ausübt, d. h. ob die Saugkraft gleichmässig auf beide Flüssigkeiten einwirkt, wiewohl dieselben aus der Capillare $a_1 — b_1$ in ein engeres, aus $a_2 — b_2$ in ein weiteres Sammelgefäss eingesaugt werden;
2. aber käme die Höhe der Drucke bezw. Züge in Frage, durch welche die Flüssigkeiten durch die Capillaren durchgepresst, bezw. durchgesaugt werden.

Determann lässt die Flüssigkeiten durch ihre eigene Schwere ausfliessen und, da die Höhe der Säule von der Mitte der Ampulle zum unteren Ende der Capillare ca. 10 cm beträgt, so ist die Höhe in Millimetern Hg $h, = \cdot \frac{3}{3}$, also annähernd $\frac{10 \times 1}{13,59} = 7,35$ mm Hg, das ist ein ausserordentlich geringer Druck. Auch der von Hirsch-Beck gewählte Druck ist noch sehr gering; er beträgt 450 mm Benzol, was — Benzol hat bei 20° C ein specifisches Gewicht von 0,88 — etwa 29 mm Hg entspricht. Beim Apparate von Hess sowie bei unserem wurde angenommen, dass der Zug, der auf beide Flüssigkeiten einwirkt, zwar seiner Grösse nach nicht bestimmt, jedoch beiderseits der gleiche ist.

Er dürfte im Allgemeinen bei der Saugkraft des den Apparaten beigegebenen Ballons ca. 50—60 mm Hg betragen. Wir haben, wie bereits betont, um die Bedeutung des Druckes für die Viscositätsbestimmung

---

1) Determann, Die Viscosität des menschlichen Blutes. Wiesbaden 1910. S. 41 und „Zur Kritik der Viscosimetrie des Blutes". Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 70. (S. 11 des Sonderabdruckes.)

2) Münzer-Bloch, Experimentelle Beiträge zur Kritik der Viscositätsbestimmungsmethoden. Diese Zeitschrift. 1909. Bd. 7. S. 9 des Sonderabdruckes.

analysiren zu können, unserem Apparate ein Manometer angeschlossen, denn es schien uns in den verschiedenen Druckverhältnissen zwischen den Apparaten von Determann und unserem die wesentliche Ursache der differenten Versuchsergebnisse gelegen zu sein, nachdem wir auf den sehr geringen Druck, unter welchem die Bestimmung bei Determann erfolgt, hingewiesen hatten. Wir sagten diesbezüglich (l. c. No. 8, S. 9) wörtlich: „Dass aber hierin vielleicht die wesentliche Ursache der differenten Bestimmungsresultate gelegen sein dürfte, und wahrscheinlich eine Fehlerquelle bei Verwendung des Determann'schen Apparates möchten wir schon an dieser Stelle hervorheben".

Bevor wir noch an die Durchführung und Mittheilung unserer diesbezüglichen unter bestimmtem Drucke angestellten Versuche gingen, haben sich sowohl Determann[1]) als Hess[2]) zu dieser Frage geäussert. Determann hat in zwei Arbeiten seinen Apparat in ausserordentlich eingehender Weise besprochen und die mit demselben gewonnenen Resultate als richtig zu erweisen gesucht.

Wenn er allerdings darauf hinweist, dass er auch bei hohem Drucke, das ist bei 450 mm Benzol gleiche Resultate bekam wie bei niederem, so möchten wir betonen, dass dieser anscheinend hohe Druck von 450 mm Benzol nur einem Drucke von nicht ganz 30 mm Hg entspricht, wie wir bereits oben erwähnten, ein Druck, der keineswegs als ein hoher bezeichnet werden kann. Auf Grund seiner Versuche kommt Determann zum Schluss: „Die Ursache der Differenzen in den gewonnenen Werthen, also der Fehler muss im Hess'schen resp. Münzer-Bloch'schen Apparate stecken" und meint, dass insbesondere auch die Gleitung eine Rolle spielen dürfte. In der zweiten Arbeit, bei welcher er sich eines dem unseren ganz ähnlichen Apparates bediente, kommt er unter Anlehnung an die physikalischen Untersuchungen Bose's[3]) zum Resultate, dass „in der Anwendung hoher und wechselnder Drucke" ein principieller Fehler unserer Apparate gelegen wäre, „die dadurch bedingte Turbulenz durchbricht das Poiseuille'sche Gesetz".

Es ist sehr interessant, dass Hess in seiner Studie den gerade entgegengesetzten Schluss zieht, dass bei „geringen Druckdifferenzen das Blut dem Poiseuille'schen Gesetze nicht gehorcht, sondern, dass die Reibungswiderstände bei geringen Druckdifferenzen relativ zu hoch ausfallen". Damit stellt sich Hess auf einen Standpunkt, welcher dem von uns seiner Zeit (l. c. No. 5) geäusserten ausserordentlich nahe steht. Wir hoffen im Nachfolgenden zeigen zu können, dass er der richtige ist.

1) Determann: a) die unter No. 7 citirten Arbeiten; b) Weiteres zur Kritik der Viscosimetrie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73. H. 3 u. 4.

2) W. Hess, Reibungswiderstand des Blutes und Poiseuille'sches Gesetz. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71. H. 5 u. 6.

3) Bose, Emil, Ueber die Viscositätsanomalien anisotroper Flüssigkeiten im hydraulischen Strömungszustande. Physikal. Zeitschr. 1909. Jahrg. 10. No. 1. S. 32. Sehr zweckmässig ist die von Bose getroffene Einrichtung, die zur Viscositätsbestimmung dienende Capillare an dem einen Ende mit der Druck-, am anderen Ende mit der Saugvorrichtung zu verbinden und durch einen eingeschalteten Commutator diese Verbindungen umtauschen zu können.



Zunächst wäre also die Frage zu erledigen, ob die Drucke bezw. Züge auf beide Flüssigkeiten gleich wirken, trotz der verschiedenen Weite der Sammelröhren. Zur Entscheidung dieser Frage mussten in beide Röhren die gleichen Flüssigkeiten gefüllt werden und es musste die Möglichkeit gegeben sein, bei verschiedenen genau bestimmten Drucken die Einsaugung vorzunehmen. Diesem Zwecke dient der in der Figur abgebildete Apparat.

Wir sehen eine Glasflasche (V), in welcher durch eine mit Ventilen versehene Pumpe (P) ein verminderter oder erhöhter Luftdruck hergestellt werden konnte, dessen Höhe am Manometer in Millimeter Hg ablesbar ist. Die Einstellung der Flüssigkeiten auf den 0-Punkt der Sammelgefässe erfolgt nach der von Hess angegebenen Weise mittels des Saugballons (B) bei entsprechender Stellung des Dreiweghahnes (h); war dies geschehen, so konnte durch entsprechende Drehung des Hahnes h der Ballon (B) ausgeschaltet, die Flasche (V) bezw. der gewünschte, vorher hergestellte Druck oder Zug mit dem Apparate verbunden werden, wobei dieser durch Einschaltung der kleinen Räume des Viscosimeters fast gar nicht geändert wurde.

Zunächst zeigte sich bei Anstellung dieser Versuche, wie bedeutungsvoll die strenge Einhaltung der dem Poiseuille'schen Gesetze nach geforderten, technischen Grundbedingungen — (gleiche Länge und Weite der Capillaren; gleichartiger Anschluss der Füllungs- und Sammelgefässe an die Capillaren) — ist. Waren diese Bedingungen nicht vollkommen erfüllt, dann wurden eben nicht gleiche Volumina in der gleichen Zeit aus den Füllungsräumen abgesaugt, was uns die an den Füllungsräumen angebrachte Volumtheilung zeigte.

War der Apparat aber physikalisch tadellos gebaut, dann erhielten wir die in der nebenstehenden Tabelle I niedergelegten Resultate:

Ob wir nun Wasser, Blut, Glycerin oder Anilinöl verwendeten, ob wir nun hohen oder niedrigen Zug einschalteten, sobald wir die Flüssigkeiten im Rohr I des Apparates I bis Theilstrich 5 gezogen hatten, standen sie im Rohre II auf Theilstrich $1^3/_4$—2. Zogen wir die Flüssigkeiten im Rohr I bis 10, dann standen sie in Rohr II auf $3^1/_2$—4; und hatten wir sie in Rohr I bis 15 gezogen, dann standen sie in Rohr II auf $5^1/_2$—$5^3/_4$. Damit haben wir gleichzeitig für beide Rohre jene Volumina festgestellt, welche einander entsprechen, d. h. die Sammelgefässe geaicht.

Nach der in unserer früheren Arbeit (l. c. No. 5) durchgeführten Entwicklung ist

$$\eta_x = \frac{L_2 \text{ (der Länge der Wassersäule im Rohr II)}}{L_1 \text{ (der Länge der Flüssigkeitssäule in Rohr I)}} \times q;$$

wobei $q = \frac{r_2^2}{r_1^2}$ und bei Anwendung gleicher Flüssigkeiten in beiden Rohren $\frac{r_2^2}{r_1^2} = \frac{l_1}{l_2}$.

Dieser Quotient $\frac{l_1}{l_2} = q$ wird also durch die eben angegebenen Versuche ein für allemal für den betreffenden Apparat festgestellt. Er schwankt für Apparat I zwischen 2,5 und 2,85 und erreicht in einer



Tabelle I.

Apparatnummer	Versuchsnummer	In beiden Röhren	Wird die Flüssigkeit im Sammelraum d. Rohres I gezogen bis Theilstrich	Dann steht die Flüssigkeit im Sammelraum des Rohres II bei (mm Hg-Zug) bei Theilstrich										Daraus ergiebt sich das Verhältniss l_1/l_2 bei (mm Hg-Zug)									
				5	10	15	20	40	60	80	100	120	150	5	10	15	20	40	60	80	100	120	150
I.	1	Wasser	5	—	—	—	1¾	1¾-2	1¾-2	—2	—2	1¾	—	—	—	—	2,85	2,5-2,85	2,5-2,85	2,5	2,5	2,85	—
			10	—	—	—	3¾	3½	3¾	3¾	—4	3¾	—	—	—	—	2,66	2,85	2,66	2,66	2,5	2,66	—
			15	—	—	—	5½	5½	5½	5½	—	5½	—	—	—	—	2,72	2,72	2,72	2,72	—	2,72	—
	2	Ochsenblut	5	—	—	—	—2	—	—2	—	—2	—2	—	—	—	—	2,5	—	2,5	—	2,5	2,5	—
			10	—	—	—	—4	—	—4	—	—4	—4	—	—	—	—	2,5	—	2,5	—	2,5	2,5	—
			15	—	—	—	—6	—	—6	—	—6	—6	—	—	—	—	2,5	—	2,5	—	2,5	2,5	—
	3	do.	5	—	—	—	+1¾	—2	+1¾	+1¾	—	+1¾	—	—	—	—	2,85	2,5	2,85	2,85	—	2,85	—
			10	—	—	—	—3¾	3⅔	+3½	+3½	—	3⅔	—	—	—	—	2,66	2,72	2,85	2,85	—	2,72	—
			15	—	—	—	5⅖-5½	—5½	5½	5	—	5½	—	—	—	—	2,4-2,72	2,72	2,72	3	—	2,72	—
	4	Anilinöl	5	—	—	—	1¾	+1¾	1¾	—	1¾	1¾	—	—	—	—	2,85	2,85	2,85	—	2,85	2,85	—
			10	—	—	—	3¾	+3¾	3½	—	3¾	3½	—	—	—	—	2,66	2,66	2,85	—	2,66	2,85	—
			15	—	—	—	5½	5¾	5½	—	5½	5½	—	—	—	—	2,72	2,66	2,72	—	2,72	2,72	—
II.	5	Glycerinwasser	5	1¼	1⅓	+1⅓	1⅓	1½	—	1½	1⅓-1½	1⅓-1½	—	4	3,75	3,75	3,75	3,3	—	3,3	3,75-3,3	3,75-3,3	—
			10	2¼	+2¼	2⅗	2⅗	2¾	—	2¾	2¾	2¾	—	4,4	4,4	3,84	3,84	3,63	—	3,63	3,63	3,63	—
			15	—	+3½	+3½	3⅝	4	—	4	4	4	—	4,28	4,28	4,14	3,75	3,75	—	3,75	3,75	3,75	—
III.	6	Wasser	5	—	+2	+2	2¼	2¼	—	2¼	2¼	2¼	—	—	2,5	2,5	2,2	2,2	—	2,2	2,2	2,2	—
			10	+4	—	4¼	4½	4⅔	—	4¾	4¾-4½	4½	—	2,5	—	2,35	2,2	2,13	—	2,1	2,1-2,2	2,2	—
			15	6½-6⅔	+6½	6¾	7⅛	7	—	7⅙	7-7⅛	7⅛	—	2,3-2,2	2,3	2,2	2,1	2,1	—	2,1	2,1	2,1	—
	7	Ochsblut	5	2¼	2¼	2⅓	2⅓	2⅖	2¼	2¼	2¼	2¼	2¼	2,2	2,2	2,14	2,14	2,08	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
			10	4⅓	4⅓	—4½	4½	4⅔	4¾	4¼	4¾	4¾	4¾	2,3	2,3	2,2	2,2	2,13	2,10	2,10	2,10	2,10	2,10

einzigen Bestimmung die Höhe von 3. Ebenso sind die einander entsprechenden Volumina der Sammelgefässe des Apparates II bei Drucken über 20 mm Hg bei hohen und niederen Drucken einander gleich, das heisst:

dem Vol. 0— 5 des Rohres I entspricht das Vol. 0—$1^1/_3$—$1^1/_2$ im Rohre II
„ „ 0—10 „ „ I „ „ „ 0—$2^3/_5$—$2^3/_4$ „ „ II
„ „ 0—15 „ „ I „ „ „ 0—$3^5/_8$—4 „ „ II

Die hieraus berechnete Quotient l_1/l_2 — es wurde allerdings nur eine einzige Flüssigkeit verwendet — schwankt zwischen 3,3 und 3,84.

Bei Verwendung des Apparates III fanden wir bei Versuchen mit Wasser und Blut, dass

0— 5 im Rohre I entspricht 0—$2^1/_4$—$2^1/_3$ im Rohre II
0—10 „ „ I „ 0—$4^1/_2$—$4^3/_4$ „ „ II
0—15 „ „ I „ 0—7 —$7^1/_6$ „ „ II

und der hieraus berechnete Quotient l_1/l_2 schwankt zwischen 2,08—2,2.

Nur bei Drucken unter 20 mm Hg fand sich, wie die Tabelle zeigt, eine deutliche, wenn auch geringe Abweichung.

Das sind so eindeutige Resultate, dass wir wohl ohne Weiteres zum Schlusse berechtigt sind, dass von einem Druck von 20—30 mg Hg angefangen der Druck bezw. Zug auf beide Röhren, bezw. auf die in den Capillaren befindlichen Flüssigkeiten ganz gleichmässig vertheilt wird, wobei hervorgehoben sei, dass ein Druck von 20—30 mm Hg noch innerhalb jenes Druckgebietes liegt, innerhalb dessen auch Determann das Zurechtbestehen des Poiseuille'schen Gesetzes zugiebt. Nur bei ganz niederem Drucke, welcher unter 20 mm Hg liegt, zeigt sich, dass die Flüssigkeit im breiteren Rohre etwas weniger angesaugt wird, und zwar um so weniger, je niedriger der verwendete Druck ist, wie Versuche 5, 6 und 7 lehren. Vom Drucke von 20 mm Hg an aber wurden fast durchwegs constante Resultate erhalten.

Schon diese Versuche, bei denen neben Blut ganz klar definirte Flüssigkeiten zur Verwendung kamen, beweisen, dass allzu niedrige Drucke zur Viscositätsbestimmung ungeeignet sind und zu fehlerhaften Ergebnissen führen, aus Gründen, welche Hess (l. c. No. 10) in seiner letzten Arbeit ganz richtig dahin präcisirt, „dass störende Kräfte, welche praktisch nie vollständig zu vermeiden sind, eine relativ um so mächtigere Wirkung entfalten, d. h. um so mehr stören, je kleiner der für die Untersuchung gewählte, treibende Druck ist“.

Es ist nun die zweite Frage zu erledigen, ob verschieden hohe Drucke sich vielleicht verschieden äussern, wenn in beiden Rohren verschiedene Flüssigkeiten sich befinden, bezw. ob diese festgestellte Gleichmässigkeit der Druckvertheilung auch für die Viscositätsbestimmung gilt. Die Resultate der in letzterer Hinsicht vorgenommenen Versuche bringt die Tabelle II.

Wir sehen, dass die verschiedenen Flüssigkeiten, ob es sich nun um Blut, um Glycerin, Wasser oder Anilinöl handelt, beim Druck von 20 bezw. 30 mm Quecksilber den gleichen Viscositätswerth aufweisen, wie bei dem Drucke von 100 und 150 mm; ja dieses Ergebniss war so



Tabelle II.

Apparat-nummer	Versuchsnummer	Flüssigkeit	Wird die Flüssigkeit im Sammelraum des Rohres I gezogen bis Theilstrich	Dann steht das Wasser im Sammelraum des Rohres II bei Theilstrich, mm Hg-Zug 20	40	60	80	100	120	150	Daher η bei mm Hg-Zug 20	40	60	80	100	120	150
I. $l_1/l_2 = 2,7$	8	Anilinöl.	5	$7^1/_4$	$7^1/_2$	$7^1/_2$	$7^3/_4$	—	$7^3/_4$	—	3,91	4,05	4,05	4,18	—	4,18	—
			10	$15^1/_4$	$15^1/_2$	$15^1/_3$	$15^3/_4$	—	$15^1/_2$	—	4,10	4,18	4,03	4,23	—	4,18	—
	9	Ochsenblut.	5	$5^1/_2$	$5^2/_5$	—	$5^1/_4$	$5^1/_4$	$5^1/_4$	—	2,97	2,91	—	2,83	2,83	2,83	—
			10	$11^1/_4$	$10^1/_2$	—	$10^1/_2$	$10^1/_2$	$10^1/_2$	—	3,02	2,83	—	2,83	2,83	2,83	—
			15	17	16	—	$15^1/_2$	$15^1/_4$	$15^3/_4$	—	3,06	2,88	—	2,78	2,74	2,83	—
	10	Ochsenblut.	5	4 Z = 15	—	—	4	—	4	—4	2,16 Z = 15	—	—	2,16	—	2,16	2,16
			10	8	—	—	$8^1/_4$	—	8	$7^1/_2$	2,16	—	—	2,21	—	2,16	2,23
			15	12	—	—	$12^1/_2$	—	$12^1/_4$	$11^1/_4$	2,16	—	—	2,23	—	2,18	2,02
	11	$^1/_2$ Ochsenblut $+ ^1/_2$ Wasser.	5	3	3	3	3	3	3	3	1,62	1,62	1,62	1,62	1,62	1,62	1,62
			10	$6^1/_4$	$6^1/_4$	+6	+6	+6	+6	$6^1/_4$	1,67	1,67	1,62	1,62	1,62	1,62	1,67
			15	$9^1/_2$—$9^3/_4$	$+9^1/_4$	$+9^1/_4$	$+9^1/_4$	$+9^1/_4$	$+9^1/_4$	$9^1/_2$	1,7—1,75	1,64	1,64	1,64	1,64	1,64	1,70
	12	$^1/_2$ desselben Ochsenblutes + $^1/_2$ physiolog. Kochsalzlösung.	5	3 Z = 12	3	3	—3	3	3	3	1,62 Z = 12	1,62	1,62	1,62	1,62	1,62	1,62
			10	6	+6	—6	—6	—6	6	6	1,62	1,62	1.62	1,62	1,62	1,62	1,62
			15	9	9	9	—9	9	$+8^3/_4$	9	1,62	1,62	1,62	1,62	1,62	1,56	1,62
	13	Dasselbe Ochsenblut gefroren u. wied. aufgetaut.	5	—6	—	—6	—	—6	—	—6	3,24	—	3,24	—	3,24	—	3,24
			10	$12^1/_3$—$12^1/_4$	—	$12^1/_4$	—	$12^1/_4$	—	12	3,32—3,29	—	3,29	—	3,29	—	3,24
III. $l_1/l_2 = 2,15$	14	Glycerinwasser.	5	—4	—4	4	4	4	4	—	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	—
			10	$7^3/_4$	8	8	8	8	8	—	1,65	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	—
			15	—	12	12	$12^1/_4$	12	12	—	—	1,72	1,72	1,727	1,72	1,727	—
	15	Ochsenblut.	5	9	—	$8^1/_2$	—	+8	8	$8^1/_6$	3,87	—	3,65	—	3,44	3,44	3,50
			10	$18^1/_3$	—	17	—	$16^1/_4$	16	+16	3,94	—	3,65	—	3,46	3,44	3,44
	16	Ochsenblut.	5	$10^1/_3$	$10^1/_3$	—	—	—	—	10	4,44	4,44	—	—	—	—	4,30

Apparat-nummer	Versuchsnummer	Flüssigkeit	Wurde das Wasser in Rohr II bis Theilstrich 10 gezogen, dann stand das Blut im Rohr I bei Zug von 10 (bei Theilstrich)	20	30	50	100	150 mm Hg	Daher η bei 10	20	30	50	100	150 mm Hg-Z.
III. $l_1/l_2 = 2,15$	17	Ochsenblut centrifugirt, Serum abgegossen.	+2	$2^1/_3$	$-2^3/_4$	$2^3/_4$	$2^3/_4$	$-2^3/_4$	10,75	9,21	7,81	7,81	7,81	7,81



gleichmässig, dass, wenn wir Blut gegen Anilinöl bestimmten und aus der früher gefundenen Viscosität des Anilinöls erst die Viscosität des Blutes berechneten, wir fast die gleichen Resultate erhielten, wie bei directer Viscositätsbestimmung des Blutes gegen Wasser.

Sobald aber der Zug unter 30 bezw. 20 mm Hg sinkt, ändert sich das Bild. Dies gilt allerdings nicht für Flüssigkeiten klar definirter Beschaffenheit wie Anilinöl und Glycerin. Wie Versuche No. 8 und 14 zeigen, erhielten wir bei diesen Flüssigkeiten auch bei Anwendung eines Zuges von nur 20 mm Hg das gleiche Resultat als bei Zug von 60 und mehr Millimeter Hg. Dagegen traten beim Blute, auch wenn dasselbe gering viscös war, deutliche Differenzen zu Tage, indem bei Anwendung niedriger Zugkraft (von 20—30 mm Hg) die Viscosität etwas grösser erscheint als bei höherer Zugkraft (Versuche No. 8, 13, 15).

Noch viel deutlicher aber wird dieser Einfluss der Höhe des Zuges auf das Resultat der Viscositätsbestimmung, sobald es sich um hoch viscöses Blut handelt. Zur Erreichung einer solchen Flüssigkeit haben wir frisch vom Schlachthause bezogenes defibrinirtes Ochsenblut centrifugirt, das Serum abgegossen und die Viscosität dieses eingedickten Blutes bestimmt (Versuch No. 17). Wir erhielten bei einem Zuge von 10 mm Hg eine Viscosität von 10,75; bei Anwendung von 20 mm Hg Zugkraft schien dieselbe nur 9,21 zu betragen, und zeigte von einem Zuge von 30 bis 150 mm Hg den gleichen Werth von 7,81.

Diese Versuche sind ganz eindeutig und lassen nur den Schluss zu, dass zu geringer Druck oder Zug bei Bestimmung der Viscosität einer so unklaren Flüssigkeit, wie Blut, zu fehlerhaften Resultaten führt.

Es könnte nun der Einwand erhoben werden, dass dies nur für unseren mit so engen Capillaren ausgestatteten Apparat gilt; denn die Physik lehrt, dass für plastische (sehr zähe) Körper die Capillaren eine gewisse Weite besitzen müssen, „sehr enge dagegen bedingen Fehlerquellen[1])“. Wir haben nun, um auch diesem Einwande zu begegnen, die gleichen Versuche mit dem Determann'schen Apparate gemacht, den wir zu diesem Behufe wagrecht lagerten. Allerdings mussten wir uns auf relativ niedrige Drucke von nur 10 und 20 mm Hg beschränken, weil 0,1 ccm Wasser (d. i. das Volumen der Ampulle im Determannschen Apparate) bei einem Zuge von 20 mm Hg eine Ausflusszeit von nur 5,8″ besitzt. Die auf diese Weise gewonnenen Resultate enthält die nebenstehende Tabelle III.

In unserem Apparate Determann's zeigte das Wasser in senkrechter Stellung eine Ausflusszeit von 10,9″; wurde der Apparat wagrecht gestellt, so betrug die Ausflusszeit des Wassers beim Zuge von 10 mm Hg 12,8″, beim Zuge von 20 mm Hg 5,8″. Man sieht also zunächst, dass bei Horizontalstellung des Apparates die Ausflusszeit des Wassers bei einem Zuge von 10 mm Hg länger dauerte, als bei verticalem Abfluss, obwohl der Druck, nach unserer Berechnung, nur 7,3 mm Hg beträgt. Die bei 10 und 20 mm Hg Zug gefundenen Ausflusszeiten

1) Kohlrausch, Lehrbuch der praktischen Physik. 11. Aufl. 1910. S. 260.



Tabelle III.

Versuch No.	Ablaufzeit				daher η			
	für	verti-cal	horizontal gestellt Zug = 10 mm Hg	horizontal gestellt Zug = 20 mm Hg	verti-cal	horizontal Zug = 10 mm Hg	horizontal Zug = 20 mm Hg	
	Wasser	10,9″	12,8″	5,8″				
18	Ochsenblut	65,2″	80,5″	33,4″	5,98	6,29	6,1	
19	Ochsenblut	41″	54″	19″	3,76	4,2	3,27	
20	Ochsenblut, centrifugirt; Serum abgegossen	125″	112″	47,8″	11,46	8,7	8,2	(Tabelle II, Vers. No. 17)
21	do.	164″	235″	69″	15,04	18,3	11,8	
22	do.	278″	277″	92″	25,5	21,6	15,8	

entsprechen einander nicht vollkommen, da bei doppelt so hohem Zuge unter sonst gleichen Umständen die Ausflusszeit halb so gross gefunden werden müsste.

Wenn wir die gleichen Versuche mit verschiedenen Blutsorten anstellten, fanden wir, wie aus der Tabelle III ersichtlich, dass zwischen Viscositäten von 4—6, wie sie dem normalen Blute entsprechen, die Resultate ziemlich gut übereinstimmten; nahmen wir aber hoch viscöses Blut, welches wir durch Centrifugiren des Blutes und Abgiessen des Serums hergestellt hatten, so ergab nun die Bestimmung der Viscosität bei Verwendung des Apparates in den verschiedenen Richtungen wesentliche Differenzen, insofern, als das Blut bei Berücksichtigung der Ablaufzeit durch die Schwere eine Viscosität von 11,4, 15 bezw. 25 zeigte, während Bestimmung mit Zug von 20 mm Hg nur eine Viscosität von 8,2, 11,8 bezw. 15,8 ergeben hatte. Die Bestimmung bei 10 mm Hg Zug ergab wieder andere Viscositätswerthe und zwar 8,7, 18 und 21,6; auch zeigte sich hier eine auffallende Erscheinung: Die Grenzflächen der beiden Flüssigkeiten in den Ampullen standen nämlich schräg und zwar so, dass die ganze Flüssigkeitssäule ein Trapez bildete mit breiterer Basis. (Ist dies der sichtbare Ausdruck für die mit der Zugkraft concurrirende Schwere?)

Wir sehen also auch hier eine wesentliche Differenz der Resultate bei Verwendung von Zugkräften, welche nur um 10 mm Hg differiren; die bei 10 mm Hg Zughöhe gewonnenen Werthe liegen annähernd in der Höhe jener, welche bei verticalem Abflusse erhalten wurden, während bei 20 mm Hg Zughöhe wesentlich geringere Werthe gefunden wurden. Das bei Versuch No. 20 verwendete Blut war das gleiche wie jenes des Versuches No. 17 in Tabelle II; der hier bei einem Zuge von 30 mm Hg gewonnene Viscositätswerth von 7,81 entspricht sehr schön dem im Versuche No. 20 bei einem Zuge von 20 mm Hg gefundenen Werthe von 8,2. Es zeigt sich also auch hier beim Determann'schen Apparate, dessen Capillare wesentlich weiter ist als bei unserem, dass der Druck von 10 mm ein zu geringer ist und zu fehlerhaften Ergebnissen führt. Beide Versuchsreihen (Tabelle II und III) ergänzen einander ausgezeichnet und

rechtfertigen den Schluss, dass für plastische (sehr zähe) Flüssigkeiten colloidalen Charakters die Capillaren eine entsprechende Weite, vor allem aber der Druck bezw. Zug eine gewisse Höhe besitzen müsse. Der oben angeführte Satz der Physik aber wäre dahin zu fassen: „Enge Capillaren bezw. relativ zu geringer Druck (Zug) bewirken Fehlerquellen."

Die mitgetheilten Versuche lehren aber ferner, dass im Determann'schen Apparate, welcher physikalisch einwandfrei ist, eine Fehlerquelle in dem zu geringen zur Verwendung gelangenden Druck gelegen sein kann.

Diese Fehlerquelle tritt aber erst beim Blute in Erscheinung, einer Substanz, welche so viel Colloide enthält und in welcher sehr leicht qualitative Aenderung der Beschaffenheit — Entstehung eines gel-artigen Zustandes — Veranlassung wird für ausserordentliche Aenderung der inneren Reibung bezw. für Störungen im Abfluss.

Diese qualitative Aenderung des Blutes wird um so leichter eintreten, je viscöser bezw. je älter es ist. Das Zustandekommen aber dieses gel-artigen Zustandes wird verhindert bei Anwendung höherer, durchaus nicht sehr hoher Drucke.

Die Ergebnisse unserer Versuche lassen sich in folgenden Schlusssätzen zusammenfassen:

1. Die Einschaltung eines manometrisch genau bestimmten Zuges bei unserem Apparate ist unnöthig, weil der Zug bezw. Druck gleichmässig auf beiden Seiten zur Geltung kommt und innerhalb der Druckwerthe von 30—100 mm Hg die Viscositätsbestimmung gleiche Resultate gibt. Zur Erzeugung eines Zuges von dieser Höhe reicht der bisher verwendete Ballon vollkommen aus.
2. Der Determann'sche Apparat ist physikalisch einwandfrei. Bei Verwendung des Apparates zur Viscositätsbestimmung des Blutes giebt aber der ausserordentlich geringe Druck, unter welchem der Abfluss erfolgt, Veranlassung zu fehlerhaften Resultaten, welche um so deutlicher werden, je viscöser das untersuchte Blut ist.



XXI.

Aus der Königlich chirurgischen Universitäts-Klinik Breslau.
(Director: Geheimrath Prof. Dr. Küttner.)

Chemische Constitution und Vitalfärbungsvermögen.

Von

Werner Schulemann.

Nachdem wir durch Ehrlich's Arbeiten mit der Eigenschaft des Neutralroths, Zellen des thierischen und pflanzlichen Körpers vital zu färben, bekannt geworden sind, ist es das Bestreben der Forscher gewesen, einerseits den Mechanismus der Färbung aufzudecken, andererseits neue Farben von gleichem oder ähnlichem Verhalten aufzufinden. Eine einheitliche Erklärung für die Wirkung der Vitalfarben zu geben, ist aber bisher nicht möglich gewesen. Die einen behaupten, es kämen nur physikalische Bedingungen für die Ablagerung in Frage, nach der Meinung anderer aber ist die Vitalfärbung allein abhängig von chemischen Reactionen. Vermittelnd zwischen beiden Anschauungen stehen die Ansichten Hoeber's und Traube's, nach denen die Vertheilung und Ablagerung (von Sulfosäurefarbstoffen bei dem einen, von pharmakologisch wirksamen Substanzen bei dem anderen) von physiko-chemischen Bedingungen abhängig ist. Diese scheinbar schroffen Widersprüche lösen sich leicht, wenn man bedenkt, dass die Untersuchungen zum Theil mit ganz heterogenen Farbstoffen und an dem verschiedensten Zellmaterial ausgeführt sind. Ebenso verschieden wie das lipoidunlösliche Trypanblau von dem lipoidlöslichen Neutralroth ist, ist auch der Charakter eines Paramaeciums, einer Hautzelle von Salamanderlarven und einer Leberzelle eines Säugethieres. Es ist selbstverständlich, dass wir Resultate, die mit so verschiedenen Farbstoffen an einem so variablen Zellmaterial gewonnen sind, nicht ohne weiteres vergleichen dürfen, — und das ist leider oft geschehen. Um endlich ein klares Bild von den die Vertheilung und Ablagerung der „Vitalfarben" beherrschenden Gesetzen zu erhalten, ist es unbedingt nothwendig, ein durchaus einheitliches Untersuchungsmaterial in den Händen zu haben. Hoeber hat damit den Anfang gemacht, indem er die Ausscheidung von Farben, die er von physiko-chemischen Gesichtspunkten aus zusammengestellt hatte, an der Froschniere studirte.

Ich will nun im Folgenden über Untersuchungen berichten, die ich mit Farben anstellte, die sowohl vitalfärbend sind, als auch selbst phar-



makologische Wirkung und ferner grosse Aehnlichkeit mit dem Salvarsan zeigen. Es war mir von besonderem Interesse, nicht nur die Gesetze der Vertheilung und Ablagerung zu studiren, sondern vor allem die Gründe herauszufinden, aus denen ähnliche Substanzen unwirksam sind. So dachte ich Richtlinien zur Synthese chemotherapeutisch verwendbarer Substanzen zu finden.

Durch Nicolle und Mesnil wurden 1906 zwei Farbstoffe entdeckt, die therapeutisch gegen Trypanosomiasis verwendbar waren, das Trypanblau und Trypanviolett. Schon vorher hatte Ehrlich ausgehend vom Benzopurpurin das Trypanroth bei Trypanosomeninfection wirksam gefunden. Es zeigte sich nun als scheinbare Nebenwirkung, dass viele der untersuchten Farben, besonders aber Trypanblau und -roth die inficirten Thiere färbten. Die beiden französischen Autoren konnten aber keinerlei Beziehungen zwischen chemischer Constitution und Vitalfärbungsvermögen finden. Die Vertheilung einiger dieser Benzidinfarben im Thierkörper untersuchte dann Bouffard. Aber auch er förderte das Problem nur wenig, da er nur makroskopische Untersuchungen anstellte.

Erst die exacte mikroskopische Analyse der Färbung durch Goldmann zeigte uns die mannigfachen Anwendungsmöglichkeiten der neuen Vitalfärbung. In seinen Arbeiten über „Die äussere und innere Secretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung" sind neben einer Fülle neuer Thatsachen die Grundzüge der neuen Methode nahezu vollständig von ihrem Begründer dargelegt und bedürfen nur noch weiteren Ausbaues, um uns viele interessante Ergebnisse auf fast allen Gebieten medicinischer Wissenschaft zu geben.

In einer früheren Arbeit hatte ich das Trypanblau zum Ausgangspunkt meiner Untersuchungen gewählt. Ich versuchte nun durch Verwendung ähnlicher Farbstoffe die Bedingungen seiner Vertheilung und Ablagerung herauszufinden, besonders aber auch den gänzlich von den bisher bekannten abweichenden Thatsachen, den durch Goldmann's Arbeiten gefundenen Charakter der Färbung zu erklären. Da mir früher nur wenige Farben zur Verfügung standen, hatte ich nur Vermuthungen aussprechen können. Die vorliegenden Untersuchungen sind nun an über 200 mit dem Trypanblau verwandten Substanzen und für das klassische Untersuchungsobject — die weisse Maus — ausgeführt worden. Als nothwendig stellte sich die histologische Untersuchung des ganzen Thieres heraus. In vielen Fällen wurden auch noch Versuche mit Tauben, Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten, Hunden und Affen ausgeführt. Ich möchte gleich hier bemerken, dass die Färbung fast stets die gleichen Zellen bei allen diesen Thierarten betrifft.

Die auffallende structurelle Aehnlichkeit des Trypanblaus (Tab. IX, 1)[1]) mit dem Salvarsan (Tab. IX, 8) liess mich vermuthen, dass die Wirkung der Farbe geknüpft sei an den Peri-amido-naphtholoceptor. Nach Ehrlich's Theorie verankert sich das Salvarsan am Protoplasma primär durch den Ortho-amido-phenoloceptor. Dieser

1) Um die Lectüre der Arbeit zu erleichtern, sind die Constitutionsformeln der hier citirten Verbindungen in Tabellenform beigegeben.

zweimal im Salvarsan enthaltene Chemoceptor ist der Benzolring mit der Hydroxyl- (—OH) und der Amino-(—NH_2)-gruppe in Ortho-(1 : 2)-stellung, also:

```
              OH
              |
             C(1)     NH2
           /    \\   /
    H—C(6)        C(2)
      ||           |
    H—C(5)        C(3)—H
           \\    //
             C(4)
              |
              R
```

wobei R die in Para-(1 : 4)stellung toxophore Gruppe — die Arsenobindung (— As = As —) bedeutet. Das Trypanblau enthält diesen Chemoceptor ebenfalls, nur liegt ihm statt des Benzolringes der Naphthalinring zu Grunde. Ferner finden sich an demselben noch zwei Sulfosäure-(— SO_3Na)-gruppen, über deren Bedeutung wir später zu sprechen haben.

Der Peri-amido-naphtholoceptor des Trypanblaus wäre demnach durch folgendes Schema gekennzeichnet:

```
                 NH2        OH
                  |          |
                 C(8)       C(1)
               //    \    /    \\
        H—C(7)         C         C(2)—R1
           |           ||         |
  NaO3S—C(6)           C         C(3)—SO3Na
               \\    /    \    //
                 C(5)       C(4)
                  |          |
                  H          H
```

Hier ist durch R_1 die Azobindung (— N = N —) bezeichnet, die nicht toxisch ist, aber chemisch der Arsenobindung fast gleichwerthig. Die Aehnlichkeit wird noch grösser, wenn man bedenkt, dass der Ortho-(1 : 2)-stellung am Benzolring die Peri-(1 : 8)-stellung am Naphtalinring entspricht — eine den Chemikern lange bekannte Thatsache.

Ehrlich's Theorie nimmt nun an, dass die haptophoren Chemoceptoren des Salvarsans (also die Ortho-amido-phenoloceptoren) mit entsprechenden Chemoceptoren des Protoplasmas (auch Receptoren oder allgemein Seitenketten genannt) in Reaction treten und auf diese Weise das Salvarsan in der Zelle verankert würde.

Es lag nun sehr nahe, diese Anschauungen auch auf unsere Farben zu übertragen und zu versuchen etwas Genaueres über diese Verankerungsreaction zu ermitteln. Obwohl viel Literatur darüber existirt, sind nur spärliche Thatsachen bekannt geworden.

Durch histologische Arbeiten nach den alten Methoden — besonders über Zellgranula — war ich zu der Anschauung gekommen, dass das Problem nur von der rein chemischen Seite aus angreifbar sei. Vorgreifend, will ich gleich hier erwähnen, dass sich dieser Standpunkt nicht

halten liess und die gefundenen Thatsachen von **rein** chemischen Gesichtspunkten aus nicht erklärbar waren.

Die Thatsache, dass unsere Farben viele Monate hindurch von der lebenden Zelle festgehalten wurden, schien allerdings auf sehr feste chemische Bindung von Farbe mit Protoplasma zu deuten. Dem gegenüber schien es merkwürdig, dass Nicolle und Mesnil sagen: „Das Trypanblau und seine Verwandten seien durch die Amidogruppen gegen Trypanosomen wirksam". Trotzdem diese NH_2-Gruppe als integrirender Bestandtheil des Chemoceptors functionirt, müsste sie — obwohl mit dem „Receptor" chemisch gebunden — soweit frei sein, dass sie eine toxische Wirkung auf das Trypanosom ausüben könne. Ein scheinbar nicht zu vereinender Widerspruch.

Diesen Ueberlegungen entsprechend, müssen hier Versuche angeführt werden, welche zum Zweck hatten, die topische Vertheilung des Salvarsans im Thierkörper festzustellen. Nach dem Verfahren von Abelin suchte ich gemeinsam mit Herrn Herbert M. Evans M. D. (Baltimore, Johns Hopkins Medical School) das in den Zellen abgelagerte Salvarsan in einen Farbstoff zu verwandeln. Abelin's Methode sucht das Salvarsan im Harn von Personen nachzuweisen nach der Behandlung mit 606. Durch Zusatz von Natriumnitrit und Salzsäure diazotirte er das Salvarsan im Harn und kuppelte mit Resorcin. Bei positivem Ausfall entstand ein gelbrother Farbstoff, den man auch aus reiner 606-Lösung darstellen kann. Von vornherein war die Frage, ob das Salvarsan unverändert den Körper passirt habe und ferner, ob der entstehende Farbstoff noch das Arsen enthalte. Beruht doch Abelin's Methode allein auf dem Nachweis der Amidogruppe. Die Anwendung dieser Methode zum Nachweis des Salvarsans in der Zelle bot wenig günstige Chancen. Unsere trotzdem gemachten Versuche verliefen auch völlig negativ. Zudem ist neuerdings von Benda der Beweis erbracht, dass beim Diazotiren des Salvarsans das Arsen abgespalten wird.

Mit Hülfe eines Verfahrens von Ehrlich war schon früher der Versuch von Hata gemacht worden, die Vertheilung des Salvarsans im Thierkörper festzustellen. Diese Methode ist aussichtsreicher, obwohl sie auch auf dem Nachweis der Amidogruppe beruht. Bringt man 2 Moleküle Paradimethylamidobenzaldehyd mit 1 Molekül Salvarsan zusammen, so entsteht nach folgendem (hypothetischem) Schema

ein Farbstoff, der mit Mercurichlorid einen gelben, unlöslichen Körper abscheidet. Aber auch auf diese Weise ist es nicht gelungen, die cellu-



läre Vertheilung des 606 exact festzustellen. Makroskopisch ist das Auftreten des gelben Farbstoffes jedoch festzustellen. Mithin reagirt die Amidogruppe des abgelagerten Salvarsans mit dem Aldehyd, scheint also nicht in fester chemischer Bindung mit dem Protoplasma zu sein.

Ich will mich nicht weiter in Theorien verlieren und nochmals all die Irrwege gehen, die ich gegangen bin, ehe ich zu einheitlichen Gesichtspunkten kam. Jedenfalls gelang es mir — ebenso wie Nicolle und Mesnil — lange Zeit hindurch ebenfalls nicht Beziehungen zwischen chemischer Constitution und Vitalfärbungsvermögen aufzufinden.

Inwieweit mir das jetzt gelungen ist, mögen die folgenden Zeilen zeigen. Zu absolut sicheren Beweisen scheint mir das vorliegende Material auch heute noch nicht ausreichend und besonders möchte ich vor nicht gut fundirten Verallgemeinerungen warnen. Vielleicht aber gelingt es mir, einige neue Gesichtspunkte beizubringen.

Eine Beobachtung am Benzopurpurin B (Tab. VII, 1) veranlasste mich, den rein chemischen Standpunkt aufzugeben und nach physiko-chemischen Gesichtspunkten weiter zu arbeiten.

Mit einer frisch bereiteten Lösung dieser Farbe hatte ich gute Vitalfärbung erhalten. Bei einer neuen Serie von Versuchen benutzte ich die alte Vorrathslösung. Ein grosser Theil der Thiere starb, der Rest erkrankte vorübergehend und nur langsam trat Färbung ein. Es stellte sich dann heraus, dass die Lösung zu einem Hydrogel — einer weichen Gallerte — geworden war. Das veranlasste mich, meine Aufmerksamkeit auf den Colloidzustand der Farblösungen zu richten.

Demgemäss musste auch die Fragestellung geändert werden. Ich suchte nicht mehr:

Welche Beziehungen bestehen zwischen chemischer Constitution und Vitalfärbungsvermögen?

sondern

A. Welche Beziehungen bestehen zwischen chemischer Constitution und physiko-chemischem Charakter der Farblösungen?

und

B. Welchen physiko-chemischen Charakter müssen die Farblösungen haben, um vitalfärbend zu wirken?

Zu ganz ähnlichen Befunden wie ich, kam Hoeber bei seinen Versuchen an der Froschniere. In seinem ausgezeichneten Buche: „Die physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe“ (Leipzig 1911, III. Aufl.), das ich sehr zur Orientirung über physiko-chemische Probleme empfehlen möchte, fasst er seine Resultate S. 539 kurz zusammen:

„Lipoidlösliche und lipoidunlösliche Farbstoffe beliebiger chemischer Constitution können in die Epithelien der zweiten Abschnitte der Froschniere importirt werden, während dagegen die physiko-chemische Beschaffenheit gewisse Beschränkungen auferlegt. Nämlich diejenigen Farbstoffe, welche von den Epithelien nicht aufgenommen werden, erweisen sich sämmtlich durch den Mangel an Diffusionsvermögen, durch

die Empfindlichkeit gegen Elektrolyte und durch das ultramikroskopische Bild ihrer Lösungen als Suspensionscolloide. Freilich werden auch einige suspensionscolloide Farbstoffe importirt. Aufgenommen werden ferner sämmtliche echt gelöste und halbcolloide Farbstoffe, welche an die hydrophilen Colloide erinnern, insofern als sie einerseits nicht diffundiren, andererseits aber sehr elektrolytbeständig sind und dem ultramikroskopischen Bilde nach echte Lösungen bilden."

Eine exacte physiko-chemische Analyse meiner Farblösungen konnte ich noch nicht vornehmen, werde aber bald darüber berichten. Vieles konnte der Literatur jedoch entnommen werden. Ferner besitzen wir auch an der Schaumbildung und besonders an der Hydrogelbildung Kriterien, die uns annäherd ein Bild vom physiko-chemischen Lösungscharakter geben.

Am klarsten liegen die Verhältnisse beim Benzopurpurin und seinen Verwandten. Benzopurpurin B (Tab. I, 1) ist ein hydrophiles Colloid und färbt vital. Benzopurpurin 4 B (Tab. I, 2) dagegen ist ein Suspensionscolloid und färbt nicht vital. Ebenso wie Benzopurpurin 4 B verhält sich das Diaminviolett N (Tab. I, 3).

Ebenso wie Benzopurpurin 4 B färbt auch Azoblau (Tab. I, 6) nicht vital und zeigt ausgeprägten suspensions-colloiden Charakter. Der dem Benzopurpurin B entsprechende hydroxylhaltige Farbstoff fehlt mir leider noch in meiner Sammlung. Aus dem Verhalten der Farben Dianilblau 4 R (Tab. I, 4) und Dianilblau 2 R (Tab. I, 5) können wir jedoch einige Schlüsse ziehen. Beide Substanzen sind Vitalfarben auf Grund ihrer linken Seiten [die symmetrische Farbe ist Dianilblau R (Tab. IV, 4)]. In gleicher Concentration und unter gleichen Bedingungen in Wasser gelöst, tendirt jedoch Dianilblau 4 R weit mehr zur Hydrogelbildung als Dianilblau 2 R, dessen rechte Seite den Verhältnissen im Azoblau entspricht. Ich gehe wohl nicht fehl, wenn ich auf Grund dieser Thatsachen vermuthe, dass β-substituirte Naphthaline in den Seitenketten der Farben eine Ursache der Gelbildung sind.

Dem liesse sich einwenden, dass der Vergleich der sechs auf Tabelle I zusammengestellten Farben nicht erlaubt sei, da sie sich zum Theil vom Benzidin (Tab. I, 3 und 4), zum Theil vom o-Tolidin (Tab. I, 1, 2, 5 und 6) ableiten. Auf Tabelle II habe ich 3 Paar Farbstoffe zusammengestellt, die beweisen, dass ein Mehr oder Weniger von 2 Methyl ($-CH_3$) für unsere Farben relativ belanglos ist". Ich betone ausdrücklich „für unsere Farben". Bei anderen Substanzen, besonders kleiner molecularen, kann das Radical sehr wohl bestimmend auf den Charakter der Farben einwirken. Hier ist aber Diaminblau 2 B (Tab. II, 1) von gleicher Wirkung wie Trypanblau (Tab. II, 2). Ferner bleibt Brillant-Congo-G (Tab. II, 3) vitalfärbend als Brillant-Congo-R (Tab. II, 4). Umgekehrt wird aber auch das nicht vitalfärbende Congo (Tab. II, 5) durch Einführung von 2 $-CH_3$ nicht zur Vitalfarbe als Benzopurpurin 4 B (Tab. II, 6).

Vor ähnliche für uns relativ belanglose Constitutionsände-



rungen werden wir noch öfter gestellt werden, weshalb ich diesem Einwande gleich hier begegnen will. Tabelle III zeigt

(Tab. III, 1) Diaminblau 2 B vom Benzidin,
(Tab. III, 2) Trypanblau „ Tolidin,
(Tab. III, 3) Farbe No. 155 „ p. Diamidostilben,
(Tab. III, 4) Trypanviolett „ Diamido-di-phenylharnstoff

abgeleitet. Der Vergleich ist exact, da sich nur das Bindeglied und nicht die beiden seitlichen Naphthalinderivate — weder in Art noch in Stellung — geändert haben. Alle vier Substanzen sind Vitalfarben. Nur Trypanviolett fällt als leichter diffusibler Körper etwas aus der Reihe. Er färbt in viel kürzerer Zeit, aber in der gleichen Weise vital.

Zu beweisen ist ferner die Richtigkeit des Vergleiches des Dianilblau 4 R (Tab. I, 4), Dianilblau 2 R (Tab. I, 5) und Azoblau (Tab. I, 6). Hier ist die Symmetrie des Molecüls verloren gegangen.

Auf Tabelle IV stellt Diaminblau 2 B (Tab. IV, 1) eine Vitalfarbe dar. Es ist symmetrisch gebaut und muss, da es vital färbt, zwei positive Seiten enthalten, d. h. zwei Seiten, welche die Farbe zur Vitalfarbe machen. Im Diaminviolett N (Tab. IV, 3) haben wir eine Substanz vor uns, die nicht vital färbt; dagegen ist wieder Diaminschwarz BH (Tab. IV, 2) vitalfärbend. Bezeichnen wir die Seiten des Diaminblau 2 B (Tab. IV, 1) als positive, so müssen wir die des Diaminviolett N (Tab. IV, 3) als negative bezeichnen. Zwischen beiden steht dann das Diaminschwarz BH (Tab. IV, 2) mit einer positiven und einer negativen Seite, wobei die positive über die negative überwiegen muss, weil Diaminschwarz BH (Tab. IV, 2) eine Vitalfarbe ist.

Ebenso liegen die Verhältnisse bei Dianilblau R (Tab. IV, 4), Dianilblau 2 R (Tab. IV, 5), Azoblau (Tab. IV, 6) und Dianilblau 4 R (Tab. IV, 7). Dianilblau R (Tab. IV, 4) ist eine Vitalfarbe, Azoblau (Tab. IV, 6) färbt nicht vital. Nach dem symmetrischen Bau müssen wir sagen: Dianilblau R (Tab. IV, 4) enthält 2 positive, Azoblau (Tab. IV, 6) zwei negative Seiten. Dazwischen steht Dianilblau 2 R (Tab. IV, 5) aus einer positiven und einer negativen Seite zusammengesetzt.

Stellen wir uns die entsprechenden Seiten des Benzopurpurin B (Tab. I, 1) und Dianilblau 4 R (Tab. I, 4) und die des Benzopurpurin 4 B (Tab. I, 2) und Dianilblau 2 R (Tab. I, 5) oder Azoblau (Tab. I, 6) zusammen:

Positiv: H_3C — N = N — (H_2N, SO_3Na) Benzopurp. B; N = N — (HO, SO_3Na) Dianilblau 4 R

Negativ: H_3C — N = N — (H_2N, NaO_3S) Benzopurpurin 4 B; H_3C — N = N — (OH, NaO_3S) Azoblau

Verglichen mit den physiko-chemischen Eigenschaften der Farblösungen machen die positiven Seiten die Farben zu hydrophilen Colloiden, die negativen zu Suspensionscolloiden.

Es ist nun zu vermuthen, dass entweder die Stellung der chromophoren Azobindung zur auxochromen Amido- oder Hydroxylgruppe am Naphthalinring oder Zahl und Stellung der Sulfosäuregruppen von Einfluss auf den Colloidcharakter der Farben ist.

Um weitschweifige Erörterungen zu vermeiden, nehme ich voraus, dass — soweit mein Material ein bestimmtes Urtheil zulässt — der Grundcharakter des Colloidzustandes bedingt ist durch das Verhältniss chromophore : auxochrome Gruppe[1]).

Diese Behauptung wäre durch Ausschaltung der anderen möglichen Bedingung zu beweisen.

Durch eine Erhöhung der Zahl der SO_3Na-Gruppen wird der Colloidcharakter nicht principiell geändert:

Benzopurpurin B (Tab. V, 1) mit 2 SO_3Na,
Brillantcongo G (Tab. V, 2) und R (Tab. V, 3) mit 3 SO_3Na,
Trypanroth (Tab. V, 4) mit 5 SO_3Na

bleiben hydrophile Colloide und färben alle vital. Von Einfluss ist aber diese erhöhte Zahl der SO_3Na-Gruppen dennoch. Je mehr dieser Gruppen im Molecül enthalten sind, desto stärker ist der Farbstoff in seiner Lösung dissociirt. Damit wird seine Neigung zur Gelbildung zurückgedrängt, was für die vitalfärbenden Eigenschaften der Farben bis zu einem gewissen Grade von Vortheil ist. Der

1) Es muss hier kurz die Theorie entwickelt werden, die den Charakter einer Substanz als Farbstoff zu erklären sucht.

Bei einem Farbstoff haben wir zu unterscheiden:

1. Chromophore, d. h. Atomgruppen, deren Einführung in ein farbloses Molecül dieses zu einem

2. Chromogen macht. Diese Verbindung bleibt farblos und wird erst farbig durch Eintritt der

3. auxochromen Gruppen, die durch ihren Einfluss auf das Chromophor der Verbindung Farbstoffcharakter verleihen. Sie können

a) bathochrom, d. h. farbvertiefend,

b) hypsochrom, d. h. farberhöhend wirken.

Am Benzopurpurin B durchgeführt, sind die Azobindungen — N = N — die Chromophore; folgendes Gerüst

N = N ... N = N

das Chromogen.

Treten nun die auxochromen Amido-(— NH_2)-gruppen in das Chromogen ein, so entsteht durch ihren Einfluss auf die Chromophore der Farbcharakter der Verbindung.

Ueber die Wirkungweise der SO_3Na-Gruppen werden wir später Näheres hören.

Genaueres siehe bei Ley, Nietzky, Georgewitsch, Kaufmann, Witt u. A., dort auch Literatur.

Grundcharakter eines hydrophilen Colloides wird hierdurch nicht geändert. Vollständige Ausschaltung der SO_3Na-Gruppen war nicht möglich, da unsere Farben hierdurch unlöslich und nicht mehr anwendbar werden.

Ehe wir uns weiterhin mit dem Einfluss der Zahl der SO_3Na-Gruppen beschäftigen, wird der Einfluss der Stellung zu behandeln sein.

Die Benzopurpurinreihe (Tab. V) enthielt stets je 1 SO_3Na-Gruppe an C_6.

Im Diaminroth 3 B (Tab. VI, 3) dagegen ist die SO_3Na-Gruppe von C_6 (im Benzopurpurin B) nach C_7 gerückt. Damit ist der Farbstoff schwerer löslich geworden, aber ein hydrophiles Colloid geblieben. In Folge dessen neigt das Diaminroth 3 B sehr stark zur Hydrogelbildung, eine für die Vitalfärbung hinderliche Eigenschaft. Man muss daher mit schwachen Lösungen arbeiten. Deshalb gelang es mir, hier noch nicht zu einheitlichen Resultaten in Bezug auf Färbungsvermögen zu kommen. Ebenso verhält sich Hessisch Purpur N (Tab. VI, 4), das keine SO_3Na-Gruppen mehr in den Naphtalinringen enthält. Erhöhung der Zahl der SO_3Na-Gruppen (ohne C_6 zu besetzen) wird wohl Diaminroth 3 B und Hessisch Purpur N zu Vitalfarben machen. Das deuten exakt Vitalneuorange (Tab. VI, 1) und Vitalneuroth (Tab. VI, 2) an. In beiden Farben ist C_9 frei. Vitalneuorange enthält SO_3Na an C_5, Vitalneuroth die Sulfosäuregruppe an C_7. Beide Substanzen färben vital!

Diese Thatsache lässt sich auch an negativen Farben umgekehrt erweisen. Das Diaminschwarz RO (Tab. VII, 3) ist ein nicht vitalfärbendes, elektrolytempfindliches Suspensionscolloid. In Farbe No. 150 (Tab. VII, 4) ist noch eine SO_3Na-Gruppe eingeführt. Die Substanz ist weit leichter löslich geworden, färbt aber trotzdem nicht vital. Der Grundcharakter ist also auch hier nicht geändert. Im Gegensatz hierzu enthält Chicagoblau R (T VII, 1) die Azobindung, Hydroxyl- und Amidogruppe in einer für die Vitalfärbung geeigneten Gruppirung, ist aber durch Zahl und Stellung der SO_3Na-Gruppen gehindert, vital zu färben. Erhöhung der Zahl und günstigere Stellung der SO_3Na-Gruppen lässt das Chicagoblau R als Trypanblau (Tab. VII, 2) zur Vitalfarbe werden.

Wie weit kann man nun in der Verbesserung der Löslichkeit gehen? Auch hier sind uns Grenzen gezogen. Tabelle VIII enthält fünf nach ihrer Löslichkeit geordnete Farben. Diaminroth 3 B (Tab. VIII, 1) giebt keine oder nur unsichere Resultate. Benzopurpurin B (Tab. VIII, 2) färbt in frischer dünner Lösung vital. Trypanroth (Tab. VIII, 3) verhält sich ähnlich wie die Ausgangsfarbe der Untersuchungen — das Trypanblau (Tab. IX, 1). Vitalneuorange (Tab. VIII, 4) färbt auch noch gut, doch tritt die Färbung schneller ein und verblasst wieder nach einigen Tagen. Farbe No. 185 (Tab. VIII, 5) färbt sehr schnell vital, wird auch abgelagert, dann aber wieder sehr schnell ausgeschieden. Noch weitere Erhöhung der Löslichkeit würde demnach wohl ein Ueberwiegen der Ausscheidungsschnelligkeit über die Tendenz zur Ablagerung zur Folge haben.

Auf die Consequenzen dieser Thatsache für die Chemotherapie werde ich später zu sprechen kommen.

Nachdem wir auf diese Weise einige Anhaltspunkte über chemische Constitution, physiko-chemischen Lösungscharakter und Vitalfärbungsvermögen gewonnen haben, wollen wir versuchen, etwas über die Functionsart des Chemoceptors des Trypanblaus (Tab. IX, 1) zu ermitteln. Aus den auf Tabelle IX zusammengestellten Farben können wir — unter Berücksichtigung der früheren Befunde — einige Schlüsse ziehen.

Diaminviolett N (Tab. I, 3) unterscheidet sich vom Benzopurpurin B (Tab. I, 1) durch Eintritt zweier Hydroxylgruppen. Das vitalfärbende hydrophil-colloide Benzopurpurin B wird hierdurch zum nicht mehr vitalfärbenden Diaminviolett N. Bringt man jedoch die Amido- und Hydroxylgruppe zu einander und zur Azobindung in eine für den Colloidcharakter geeignete Stellung und regulirt durch Zahl und Stellung der SO_3Na-Gruppen passend die Löslichkeit, so kommt man zum Trypanblau (Tab. IX, 1). Von diesem gelangt man rückwärts über das vitalfärbende Diaminschwarz BH (Tab. IX, 2) zur negativen Farbe No. 150 (Tab. IX, 3). Letztere färbt nicht vital, obwohl ihre Löslichkeit so eingestellt wurde, dass sie etwa der des Trypanblaus entspricht.

Die Stellungsumkehr von $-OH$ und $-NH_2$ zur chromophoren Bindung in Farbe No. 153 (Tab. IX, 4) lässt die vitalfärbenden Qualitäten des Trypanblaus verschwinden. Dabei ist nur noch eine Verschiebung der Stellung je einer SO_3Na-Gruppe von C_3 nach C_4 vorgekommen, wodurch die Löslichkeit kaum beeinträchtigt ist, wie man sich durch einen Versuch leicht überzeugen kann. Ebenso färbt Farbe No. 154 (Tab. IX. 5), welche die Hydroxylgruppen auf der einen, die Amidogruppe auf der anderen Seite enthält, nicht mehr vital. Hierzu ist noch auf die Besprechung der Tabelle IV zu verweisen. Baumwollcorinth B (Tab. IX, 7) endlich enthält die negativen Seiten des Benzopurpurins 4 B (Tab. I, 2) und des Azoblaus (Tab. I, 6) und färbt entsprechend nicht mehr vital.

Von Interesse ist es, einige Thatsachen über das Schicksal der nicht vitalfärbenden Substanzen mitzutheilen. Injicirt man z. B. Farbe No. 150 (Tab. IX, 3, Farbe No. 153 (Tab. IX, 4 oder Farbe No. 154 (Tab. IX, 5) in wässeriger 1proc. Lösung intraperitoneal, so wird nahezu nichts resorbirt; am folgenden Tage ist das Thier schwer krank. Genaue Messungen der Peritonealflüssigkeit ergaben ein reichliches Exsudat in der Bauchhöhle. Der Versuch durch intravenöse Injection zum Ziele zu kommen, scheiterte ebenfalls, ja sie wirkte in kurzer Zeit tödtlich. Bei der Section intraperitoneal injicirter Thiere waren mir bereits reichliche Farbniederschläge auf dem gesammten Peritoneum aufgefallen, was wohl sicher mit der Elektrolytempfindlichkeit suspensionscolloider Lösungen in Einklang steht. Den Tod der intravenös injicirten Thiere hatte offenbar Embolie der Lungengefässe durch solche Niederschläge hervorgerufen. Bei der Section war das Blutgefässsystem sehr stark gefüllt; Milz, Leber, Niere zeigten sich sehr voluminös und weich. Die Lungen waren vollständig von Infarkten durchsetzt. Einmal fand sich auch eine Embolie



der Herzmuskelgefässe. Bei hier nicht citirten Farben gelang auch der mikroskopische Nachweis solcher Emboli.

Versuche mit dem Oxaminviolett

Oxaminviolett = Natriumsalz der Benzidindisazobi-2-Amido-5-naphtol-7-sulfosäure.

sind recht geeignet, zu zeigen, wie wichtig die histologische Untersuchung des ganzen Thieres ist und wie sehr man auf mögliche Fehler achten muss. Nach unseren Erfahrungen konnte das Oxaminblau nicht vital färben. In Folge seiner schweren Löslichkeit in Wasser konnte ich nur sehr schwache Lösungen anwenden. Die Injectionen erfolgten daher 3 Monate hindurch und wurden anscheinend ganz gut vertragen. Obwohl die durch Punction gewonnenen Makrophagen der Peritonealflüssigkeit (siehe hierüber bei Goldmann und Schulemann) stets scheinbar sehr schöne Vitalfärbung zeigten, färbten sich die Thiere nicht vollständig vital. Bei der Section enthielt stets nur das Netz diese Färbung. Nach den Befunden an Farbe No. 150 (Tab. IX, 3) u.s.w. kann kein Zweifel mehr sein, dass es sich um phagocytirte Niederschläge handelte. Ueber das Verhältniss von Phagocytose zu Vitalfärbung geben die oben genannten Arbeiten gleichfalls Auskunft. Falsch jedoch wäre es jede Vitalfärbung als Phagocytose aufzufassen, da gerade die Vitalfarben nicht zur Niederschlagsbildung tendiren und wir schon früher festgestellt haben, dass Vitalfärbung und Phagocytose nicht identisch sind.

Zu erwähnen wäre noch kurz der Einfluss der Applicationsart auf die Färbung. Die schönste und gleichmässigste Färbung erhält man bei intravenöser Injection. Diese ist bei den Trypanfarben sehr wohl möglich, entgegen der Behauptung Zaretzky's. Ich habe niemals Embolie gesehen und muss vermuten, dass er bei seinen Versuchen vom Isaminblau auf unsere Farben geschlossen hat, ohne auch Trypanblau u.s.w. daraufhin zu prüfen. Injicirt man intraperitoneal, so scheint die Leber einen grossen Theil der Farbmengen abzufangen und erst durch mehrere Injectionen treibt man die Färbung im übrigen Körper hoch. Das ist nun nicht so aufzufassen, als ob die Leber die ersten Färbungen vollständig absorbire. Ein grosser Theil kommt auch schon bei der ersten Injection in den Körper. Nur ist die Färbung durch eine intravenöse Injection sofort viel gleichmässiger und tiefer als bei einer intraperitonealen Injection der aequivalenten Menge. Bei intravenöser Application tritt ferner die Färbung schon während der Injection ein, bei intraperitonealer erst nach einiger Zeit. Subcutane Injection verzögert die Schnelligkeit der Färbung noch mehr. Ueber Diffusibilität und Färbungseintritt, sowie Farbabscheidung habe ich bereits gesprochen.

Diese letzten Thatsachen scheinen mir im Hinblick auf die heutzutage so lebhaft discutirte Frage der Applicationsart von besonderem Interesse.

Soweit unser vorliegendes Material ausreicht, scheinen mir folgende Schlüsse einige Berechtigung zu haben:

Der physiko-chemische Charakter einer Substanz ist abhängig von der chemischen Constitution. Er ist in erster Reihe eine Function von Chromophor zu Auxochrom, das der Farbe den physiko-chemischen Grundcharacter verleiht.

Es ist zu bedenken, dass starke Herabsetzung der Moleculargrösse diese Beobachtung modificiren wird, und dass ferner noch Structuränderungen des Chromogens von Einfluss sind, worauf ich noch nicht eingegangen bin.

Soweit wir den physiko-chemischen Charakter der Verbindungen kennen, sind es hydrophile Colloide mit Annäherung an echte Lösungen, die vitalfärbend wirken können.

Nicht zu vergessen sind die in der Natur überall vorhandenen Uebergänge. So wird wohl auch noch das eine oder andere Suspensionscolloid vital färben. Eine Vermuthung, die mir Hoeber's Resultate an der Froschniere zu bestätigen scheinen.

Verfolgen wir den Weg des im Serum gelösten Farbstoffes, so werden wir vor die Frage gestellt: Wie gelangt die Farbe in die Zelle? Das bedeutet aber nichts anderes als die Behandlung des Problems vom Bau der Zellmembran. Trotz der vielen interessanten Arbeiten, die hierüber existiren, ist es noch nicht möglich, sich eine klare Vorstellung zu machen. Auch durch die Vitalfärbung ist man zu einheitlichen Resultaten nicht gekommen. Ja, man sucht das durch Hoeber's Untersuchungen aufgefundene Verhalten der Nierenepithelien als einen Akt „physiologischer Permeabilität" zu erklären — oder besser zu benennen. Auf die Discussion dieses Problems werde ich nicht eingehen, zumal mein Material diesbezügliche Schlüsse nicht zulässt. Von Wichtigkeit für uns ist, ob die Möglichkeit der Färbung an den möglichen Durchtritt durch die hypothetische Zellmembran gebunden ist oder ob der Eintritt der Färbung vom „inneren Milieu" der Zelle abhängt.

Unsere Farbstoffe sind als Sulfosäurefarben sämmtlich lipoidunlöslich. Versuche mit den Ruhlandschen Terpentinöl-Cholesterin- und Lecithinlösungen bewiesen dies durch ihren negativen Ausfall aufs Neue. Wir können demnach wohl mit Sicherheit sagen, dass die Farben nicht in Zellen mit exquisiter Lipoidmembran z. B. Erythrocyten und Nervenzellen gelangen können.

Beobachtungen am Epithelkörper, Hypophyse, Nebenniere einerseits, Lebercapillarendothelien, Makrophagen, Nierencanälchen andererseits beweisen, dass für den Eintritt der Vitalfärbung das „innere Milieu" massgebend ist. In beiden Kategorien von Organen ist die Farbe in verschiedener Weise abgelagert. Die Epithelien der Parathyreoidea zeigen feine hellblaue Granula, die Makrophagen, vitalfärbbaren Bindegewebs-

zellen etc. enthalten das Trypanblau in dichten schwarzblauen Klumpen (Abbildungen siehe bei Schulemann, Arch. mikr. Anat. Bd. 79). Diese Verhältnisse finden sich an der Niere (Abbildungen ebenda) wieder. Für die Kaninchen- und Mäuseniere konnte ich die gleichen Befunde erheben. Wer diese Bilder gesehen hat, wird keinen Augenblick darüber im Zweifel sein, dass die Bedingungen der Ablagerung in beiden Fällen ganz verschiedene sind. Ein Beweis, dass die Farben in alle möglichen Zellen gelangen, aber nur dort gut abgelagert werden, wo sie geeignete Bedingungen finden.

In den nach unserem Sinne vital färbbaren Zellen werden die Farben in Granulaform abgelagert. Die Betrachtung dieser Frage führt uns wiederum auf ein höchst strittiges Gebiet, das gerade in letzter Zeit die allerausgiebigste Bearbeitung erfährt und die widersprechendsten Resultate zu Tage gefördert hat — die Frage nach der Natur der Zellgranula. Der weiteren Besprechung will ich gleich vorausschicken, dass das im Folgenden zu Sagende nur für unsere Farben gilt und stets nur Gleichwerthiges mit Recht verglichen werden kann. Jedenfalls erscheint mir der Vergleich der eosinophilen Leukocytengranula mit den durch Trypanblau erzeugten Granulationen durch nichts gerechtfertigt

Wir werden nun festzustellen suchen, ob die Farbablagerung nach physikalischen, chemischen oder physiko-chemischen Gesetzen in den nach Goldmann vital färbbaren Zellen vor sich geht. Dies zu entscheiden, verwendete ich Trypanblau und Vitalneuroth combinirt. Ich injicirte Mäusen am ersten Tage 0,5 ccm der 1 proc. Lösung der einen Farbe, am zweiten Tage liess ich eine Injection der gleichen Menge der anderen Farbe folgen und untersuchte die Thiere am dritten Tag. Das Protoplasma jeder färbbaren Zelle enthielt rothe und blaue Granula nebeneinander. Das spricht für chemische Reaction, sonst müssten violette Granula auftreten. Betrachten wir nämlich die — auch von unseren Farben — tingirten elastischen Fasern der Gefässwände etc., so erscheinen diese bei Combinationsversuchen violett. Diese Färbung der elastischen Fasern ist wohl auf Adsorption zurückzuführen. Sichere Adsorption beobachtet man an Baumwollfasern. Sie verhalten sich, wie dementsprechende Versuche zeigten, ganz ähnlich den elastischen Fasern. Combinationsfärbung an Baumwolle gleicht auch im mikroskopischen Bilde der Elasticafärbung im Thier. Den oben genannten Combinationsversuchen könnte man den Einwand machen, dass in der Zeit von einem Tage neue Granula gebildet worden seien und doch Adsorption vorliege. Diese Anschauung widerlegt folgender Versuch. Ich injicirte eine Maus in einer Sitzung mit 1 ccm Vitalneurothlösung, Trypanblaulösung $\bar{a}\bar{a}$ und erhielt wiederum rothe und blaue Granula nebeneinander. Dieses Ergebniss verdient besondere Beachtung, da es scheinen könnte, als ob die roth- und blaufärbbaren Granula von verschiedener Natur wären.

Färbt man Thiere allein mit Vitalneuroth oder allein mit Trypanblau, so bemerkt man, dass mit ersterer Farbe viel schneller die Vitalfärbung eintritt als mit letzterer. Der Grund ist darin zu suchen, dass Vital-



neuroth weit diffusibler als Trypanblau ist, worüber einige physikalische Versuche Aufschluss geben. Bei gleichzeitiger Injection muss man die Wirkung der Farben in folgenden Phasen annehmen:

I. Vitalneurothwirkung: rothe Granula.
II. Vitalneuroth-Trypanblauwirkung: violette Granula.
III. Trypanblauwirkung: blaue Granula.

Selbst bei Annahme extrem-chemischer Bedingungen müssen wir bei Phase II violette Granula erhalten, da nicht ein Granulum einem Farbmolekül entsprechen kann. Leider ist das Blau so dunkel, dass man violette Granula nicht mit Sicherheit auffinden kann. Feststellen lässt sich jedoch, dass die Zahl der rothen Granula abgenommen hat gegenüber ihrer Zahl bei Combinationspräparaten nach dem früheren zweizeitigen Modus. Ueber weitere Combinationsversuche mit anderen Farben werde ich später berichten.

Aus den vorliegenden Versuchen scheint mir hervorzugehen, dass die Granula erst durch den Eintritt der Farben in die Zellen gebildet werden und eine chemische Verbindung der Farben mit dem hypothetischen Reactionskörper darstellen.

Diese Hypothese stützt sich noch auf folgende Thatsachen:

Beim Hochtreiben einer Maus in der vitalen Färbung vermehrt sich nur die Zahl der Granula und nicht die Intensität der Färbung des einzelnen Granulums. Injicirt man einer Maus in einer Sitzung 2 ccm 1 proc. Trypanblaulösung, so geht das Thier zu Grunde; durch aufeinanderfolgende Injectionen vermag man einem Thier in zwei Monaten 16 ccm und selbst noch mehr Farblösung einzuverleiben. Offenbar entstehen in den injectionsfreien Pausen immer wieder neue Mengen des Reactionskörpers, der die Farben bindet.

Die Form der Granula ist ebenfalls nicht constant und hängt — soweit ich dies bis jetzt entscheiden kann — von der Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoffe ab. Je langsamer diese diffundiren, desto feiner und gleichmässiger werden die Granula (Isaminblau). Das schneller diffundirende Trypanblau giebt unregelmässige, klumpige Granula und mit dem noch schneller diffusiblen Vitalneuroth erhielt ich sogar sehr grosse Granula von viereckiger Form. Das sind alles Thatsachen, die auf chemische Reactionen deuten. Den Vorwurf, dass die Färbung „Kunstproducte“ schaffe, glaube ich abweisen zu müssen. Aus der Form der Granula ziehen wir keine Schlüsse, sondern betrachten allein das Entstehen derselben als eine histochemische oder biochemische Reaction, die uns die Anwesenheit des Reactionskörpers anzeigt.

Dass eine physiko-chemische Reaction — eine Ausflockung der colloiden Farblösungen durch in der Zelle enthaltene Elektrolyte — nicht stattfindet, scheint mir aus dem früher untersuchten Colloidcharakter der Vitalfarben hervorzugehen.

Genauere Betrachtung verdient noch der Reactionskörper — seine Existenz, sein Bau und der Reactionsmodus desselben.



Für seine Existenz sprechen die schon oben betrachteten Thatsachen:

1. Der Ausfall der Combinationsversuche.

2. Sein Fehlen in Zellen, die trotz Eindringens der Farben in das Protoplasma keine eigentliche Vitalfärbung geben (Epithelkörper etc.).

3. Die Abhängigkeit von Granulaform und Diffusionsgeschwindigkeit der Farben.

4. Die Möglichkeit, die Thiere durch mehrere Injectionen „hochzutreiben“.

Hierzu kommt ferner:

5. Wird ein vital gefärbtes Thier tragend, so verblasst die allgemeine Färbung des Körpers. Der Farbstoff wandert zum Uterus, der eine tiefdunkle Färbung annimmt (Näheres siehe bei Goldmann). Das ist nur so zu erklären, dass der Reactionskörper in Lösung geht und am Uterus wieder abgelagert wird. Die dabei frei gewordene Farbe, diffundirt aus den Zellen und verbindet sich von Neuem mit dem inzwischen abgelagerten Reactionskörper.

6. Entstehen in den vital gefärbten Zellen Gifte irgendwelcher Art, die den Reactionskörper zerstören, dann diffundirt der freigewordene Körper aus der Zelle. Auch diese Thatsache ist von Goldmann festgestellt. Aehnliche Ergebnisse hatte ich in eigenen Versuchen.

Auch von dem Bau des Reactionskörpers vermögen wir uns nach den Versuchen Goldmann's ein Bild zu machen. Nach seinen Versuchen ist der Reactionskörper eine lockere Fett-Eiweiss-Verbindung. (Hierüber siehe genauer: Goldmann, Neue Untersuchungen über die äussere und innere Secretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Kapitel XI, 2. Ueber die Wanderung von gewebsbildenden Nährstoffen. Bruns' Beiträge z. klin. Chirurgie. März 1912.) So erscheint es verständlich, dass meine Versuche „Vitalgranula“ aus Farbe + Eiweiss im Reagensglas darzustellen, nie gelangen, obwohl ich die verschiedensten Eiweisskörper verwendete.

Um über den Reactionsmodus etwas aussagen zu können, muss ich eine allgemeine Betrachtung über die Chemoceptoren vorausschicken. Tabelle X zeigt fünf Diaminfarben mit verschiedenen „Chemoceptoren“, welche alle die Farben in den gleichen Zellen, mit dem gleichen Reactionskörper binden. Ebenso wirken Isaminblau — eine Triphenylmethansulfosäure — und Lithion-Carmin-Ribbert — wohl vom Methyl-Dioxy-α-Naphthochinon abzuleiten. Versuche mit Verwandten dieser Farben sind im Gange und deuten daraufhin, dass das Verhältniss Auxochrom: Chromophor nicht nur den physiko-chemischen Grundzustand, sondern auch die Ablagerungsreaction bedingt.



Man könnte demnach daran denken, dass die Vitalgranula **Farblacke** darstellen. Diese Lacke werden neuerdings — in Uebereinstimmung mit der Theorie von A. Werner (Zürich) über Nebenvalenzen und Raum-Isomerie complexer Kobaltverbindungen — als complexe Verbindungen aufgefasst. Es bestehen soviel interessante Beziehungen, dass dieser Vergleich sehr verlockend erscheint und ich wenigstens darauf hingewiesen haben möchte.

Zusammenfassend glaube ich von den Chemoceptoren unserer Farben sagen zu können, dass sie alle in der gleichen Weise intramolecular wirkend einerseits den physiko-chemischen Grundcharakter bedingen und ferner maassgebend sind für das Entstehen der Verbindung zwischen Farbe und Reactionskörper.

Auf weitere Theorien will ich mich — obwohl die Versuchung gross ist — nicht einlassen.

Am Schlusse dieser Zeilen erlaube ich mir, Herrn Geheimrath Küttner für das stete liebenswürdige Interesse, das er an dieser Arbeit nahm, sowie für die Förderung derselben durch Ueberlassung des Materials, meines ergebensten Dankes zu versichern. Diesen schulde ich auch den Herren Professoren Gadamer und Röhmann für oft ertheilten Rath und Anregung.

Zu danken habe ich ferner den verschiedenen Farbwerken für Ueberlassung von Farbstoffen. Ganz besonders war es hier Herr Dr. Hollborn, Inhaber der Firma Dr. G. Grübler & Co. (Leipzig), der mich mit Farbmaterial in der freigebigsten, verständnissvollsten Weise unterstützte.

Die in dieser Arbeit genannten Farbstoffe sind fast sämmtlich bei der Firma Dr. G. Grübler & Co. (Leipzig) in geeigneter Beschaffenheit erhältlich.

Da das Erscheinen dieser Arbeit sich um nahezu 3 Monate verzögert hat, bin ich in der Lage gewesen eine grosse Zahl neuer — oft besonders für diesen Zweck dargestellter — Farbstoffe inzwischen zu untersuchen. Manche speciellen Punkte haben eine Modification nöthig, stets aber hat sich von Neuem meine Anschauung bestätigt, dass die Wirkungsweise der Chemoceptoren keine rein chemische, sondern eine physiko-chemische zu sein scheint. Weiteres über dieses Thema wird im Archiv der Pharmacie, herausgegeben von E. Schmidt und Beckurts, erscheinen.



Tabelle I.

1) $N=N$, $N=N$, NH_2, CH_3, H_3C, H_2N, NaO_3S, SO_3Na

Benzopurpurin B.

2) NH_2, H_2N, $N=N$, $N=N$, CH_3, H_3C, SO_3Na, NaO_3S

Benzopurpurin 4B = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-bi-α-Naphthylamin-4-sulfosäure.

3) HO, $N=N$, $N=N$, OH, NH_2, H_2N, NaO_3S, SO_3Na

Diaminviolett N.

4) OH OH, $N=N$, $N=N$, NaO_3S, SO_3Na, HO, SO_3Na

Dianilblau 4R = Natriumsalz der Benzidin-disazo-1,8-Dioxynaphthalin-3,6-disulfosäure-β-Naphthol-6-sulfosäure.

5) OH OH, $N=N$, $N=N$, OH, NaO_3S, SO_3Na, CH_3, H_3C, NaO_3S

Dianilblau 2R = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-1,8-Dioxynaphthalin-3,6-disulfosäure-α-naphthol-4-sulfosäure.

6) OH, $N=N$, $N=N$, OH, CH_3, H_3C, SO_3Na, NaO_3S

Azoblau = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-bi-α-Naphthol-4-sulfosäure.

Tabelle II.

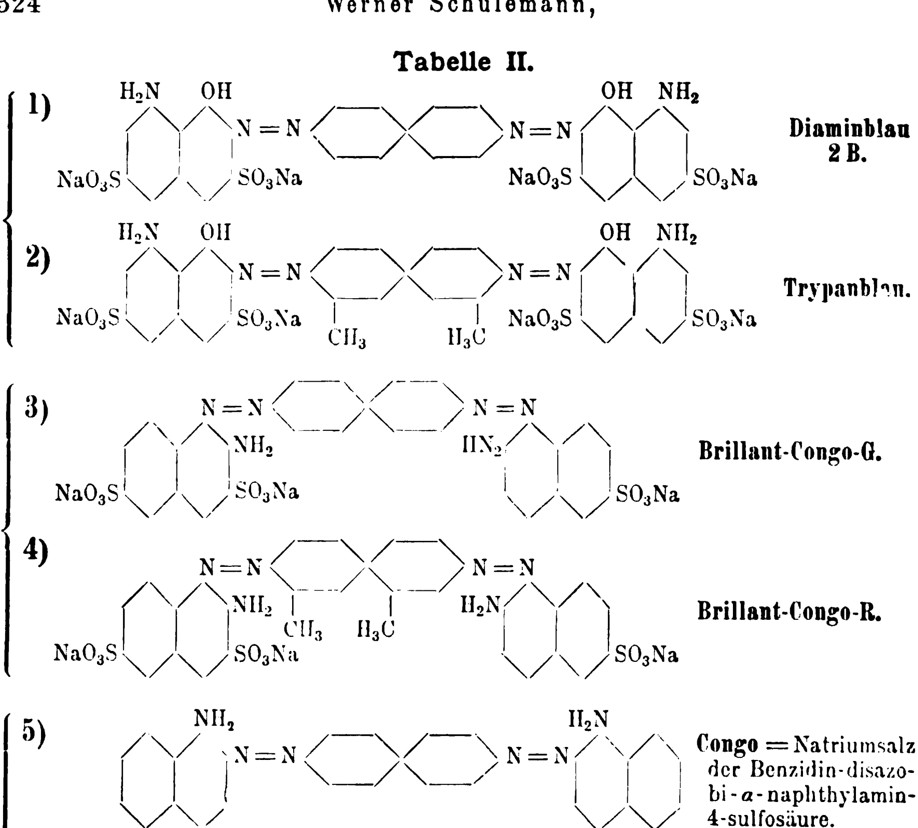


Tabelle III.

1) **Diaminblau 2B** = Natriumsalz der Benzidin-disazo-bi-1,8-Amidonaphthol-3,6-disulfosäure.

2) **Trypanblau** = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-bi-1,8-Amidonaphthol-3,6-disulfosäure.

3) **Farbe No. 155** = Natriumsalz der Diamido-Stilben-disazo-bi-1,8-Amidonaphthol-3,6-disulfosäure.

4) **Trypanviolett** = Natriumsalz der Para-para-Diamido-diphenylharnstoff-disazo-bi-1,8-Amidonaphthol-3,6-disulfosäure.

Tabelle IV.

1) H_2N OH; NaO_3S SO_3Na — N = N — N = N — OH NH_2; NaO_3S SO_3Na **Diaminblau 2B.**

2) H_2N OH; NaO_3S SO_3Na — N = N — N = N — OH NH_2; NaO_3S **Diaminschwarz BH.**

3) H_2N OH; SO_3Na — N = N — N = N — OH NH_2; NaO_3S **Diaminviolett N.**

4) OH OH; NaO_3S SO_3Na — N = N — N = N — OH OH; NaO_3S SO_3Na **Dianilblau R.**

5) OH OH; NaO_3S SO_3Na — N = N — CH_3 H_3C — N = N — OH; NaO_3S **Dianilblau 2R.**

6) OH; SO_3Na — N = N — CH_3 H_3C — N = N — OH; NaO_3S **Azoblau.**

7) OH OH; NaO_3S SO_3Na — N = N — N = N — OH; SO_3Na **Dianilblau 4R.**

Tabelle V.

1) **Benzopurpurin B** = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-bi-β-Naphthylamin-6-sulfosäure.

2) **Brillant-Congo-R** = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-β-Naphthylamin-3,6-disulfosäure-β-Naphthylamin-6-sulfosäure.

3) **Brillant-Congo-G** = Natriumsalz der Benzidin-disazo-β-Naphthylamin-3,6-disulfosäure-β-Naphthylamin-6-sulfosäure.

4) **Trypanroth** = Natriumsalz der Benzidinmonosulfosäure-disazo-bi-β-Naphthylamin-3,6-disulfosäure.

Tabelle VI.

1) **Vitalneuorange** = Para-para-Diamido-diphenylharnstoff-meta-meta-disulfosäure-disazo-bi-β-Naphthylamin-5-sulfosäure.

2) **Vitalneuroth.**

3) **Diaminroth 3 B** = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-bi-β-Naphthylamin-7-sulfosäure.

4) **Hessisch Purpur N** = Natriumsalz der Stilben-disulfosäure-disazo-bi-β-Naphthylamin.

Tabelle VII.

1) H_2N OH … N=N … N=N … OH NH_2; NaO_3S, CH_3, H_3C, SO_3Na

Chicagoblau R = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-bi-1,8-Amido-naphthol-4-sulfosäure.

2) H_2N OH … N=N … N=N … OH NH_2; NaO_3S, SO_3Na, CH_3, H_3C, NaO_3S, SO_3Na

Trypanblau.

3) OH, H_2N … N=N … N=N … OH, NH_2; SO_3Na, NaO_3S

Diaminschwarz RO = Natriumsalz d. Benzidin-disazo-bi-2-Amido-8-naphthol-6-sulfosäure.

4) OH, H_2N … N=N … N=N … OH, NH_2; SO_3Na, SO_3Na, NaO_3S

Farbe No. 150.

Tabelle VIII.

1) N=N … N=N; NaO_3S, NH_2, CH_3, H_3C, H_2N, SO_3Na

Diaminroth 3B.

2) N=N … N=N; HN_2, CH_3, H_3C, H_2N; NaO_3S, SO_3Na

BenzopurpurinB.

3) N=N … N=N; HN_2, SO_3Na, H_2N; NaO_3S, SO_3Na, NaO_3S, SO_3Na

Trypanroth.

4) N=N … NH—C—NH … N=N; O; NH_2, SO_3Na, NaO_3S, H_2N; NaO_3S, SO_3Na

Vitalneuorange = Natriumsalz der Para-pará-diamido-diphenylharnstoff-meta-metá-disazo-bi-β-naphthyl-amin-5-sulfosäure.

5) N=N … NH—C—NH … N=N; O; NaO_3S, NH_2, SO_3Na, NaO_3S, H_2N, SO_3Na; NaO_3S, NaO_3S

Farbe No. 185 = Natriumsalz der Para-pará-diamido-diphenylharnstoff-meta-metá-disulfosäure-disazo-bi-β-naphthyl-amin-5-disulfosäure.

Tabelle IX.

1) **Trypanblau** = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-bi-1,8-Amidonaphthol-3,6-disulfosäure, alkalisch gekuppelt.

2) **Diaminschwarz BH** = Natriumsalz der Benzidin-disazo-1,8-Amidonaphthol-3,6-disulfosäure-2-Amido-8-naphthol-6-sulfosäure, alk. gek.

3) **Farbe No. 150** = Natriumsalz der Benzidinmonosulfosäure-disazo-bi-2-Amido-8-naphthol-6-sulfosäure.

4) **Farbe No. 153** = Natriumsalz der ortho-Tolidin-disazo-bi-1,8-Amidonaphthol-4,6-disulfosäure, sauer gekuppelt.

5) **Farbe No. 154** = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-1,8-Dioxynaphthalin-3,6-disulfosäure-1,8-Diamido-naphthalin-4-sulfosäure.

6) **Diaminviolett N** = Natriumsalz der Benzidin-disazo-bi-2-Amido-8-naphthol-6-sulfosäure.

7) **Baumwollcorinth B** = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-α-Naphthylamin-4-sulfosäure-α-Naphthol-4-sulfosäure.

8) $ClH \cdot H_2N$ … $As = As$ … $NH_2 \cdot HCl$ (OH, OH) + 2 Mol. H_2O

Salvarsan = Dioxydiamidoarsenobenzoldichlorhydrat + 2 Mol. Krystallwasser.

Tabelle X.

1) Benzopurpurin B.

2) **Dianilblau R** = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-bi-1,8-Dioxynaphthalin-3,6-disulfosäure.

3) **Vitalneuroth** = Natriumsalz der Para-parà-Diamido-diphenyl-harnstoff-meta-metà-disulfosäure-disazo-bi-Methyl-β-naphthylamin-7-sulfosäure.

4) **Vitalneugelb** = Natriumsalz der Para-parà-Diamido-diphenyl-harnstoff-meta-metà-methyl-disazo-bi-naphthalin-1,5-disulfosäure.

5) Trypanblau.

Literatur.

1a. Abelin, Ueber eine neue Methode das Salvarsan nachzuweisen. Münch. med. Wochenschr. 1911. No. 19.
1b. Abelin, Salvarsan im Blut bei intravenöser Injection. Münch. med. Wochenschr. 1912. No. 2.
2. N. Andreew, Ueber die vitale metachromatische Färbung mit Sulforhodamin. Virchow's Archiv. 1911. Bd. 204.
3. Derselbe, Ueber die patholog.-anatomischen Veränderungen einiger Organe nach Vergiftung mit verschiedenen chemotherapeutischen Substanzen. Virchow's Archiv. 1911. Bd. 205.
4. Arnold, bei Goldmann und Schulemann citirt.
5. Aschoff, Ehrlich's Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisirungsprocesse. Sammelreferat. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1902. Bd. 1.
6. Bechhold, Die Colloide in Biologie und Medicin. Dresden 1912.
7. Benda, Aromatische Arsinsäuren. Berichte d. deutschen chem. Gesellsch. 1908. Bd. 41. S. 2367.
8. Benda und Kahn, Homologe und Derivate der Arsanilsäure. I. Mitth. Ebenda. 1908. Bd. 41. S. 1672.
9. Benda, o-Amino-aryl-Arsinsäuren. Ebenda. 1909. Bd. 42. S. 3619.



10. Benda, Ueber die p-Nitranilin-Arsinsäure. Ebenda. 1911. Bd. 44. S. 3293.
11. Derselbe, Ueber p-Phenylendiaminsäure. Ebenda. 1911. Bd. 44. S. 3300.
12. Derselbe, o-Aminophenylarsinsäure (o-Arsanilsäure). Ebenda. 1911. Bd. 44. S. 3304.
13. Benda und Bertheim, Ueber Nitro-Oxy-Arylarsinsäuren. Ebenda. Bd. 44. S. 3445.
14. Benda, Ueber Nitro-Oxy-Phenylarsinsäure ($AsO_3H_2 : NO_2 : OH = 1 : 3 : 4$). Ebenda. 1911. Bd. 44. S. 3449.
15. Derselbe, Ueber die 4 Amino-3 Oxyphenyl-1 Arsinsäure und ihre Reductionsproducte. Ebenda. 1911. Bd. 44. S. 3578.
16. Derselbe, Ueber Nitrirung des Arsanils. Ebenda. 1912. Bd. 45. S. 53.
17. Bernthsen, Organische Chemie. X. Aufl. Braunschweig 1909.
18. Bertheim, Diazophenylarsinsäure und ihre Umwandlungsproducte. Berichte d. deutschen chem. Gesellsch. 1908. Bd. 41. S. 1853.
19. Derselbe, Isomere (m- oder o-?)Aminophenylarsinsäure. Ebenda. 1908. Bd. 41. S. 1655.
20. Derselbe, Halogenirte p-Aminophenylarsinsäuren. Ebenda. 1910. Bd. 43. S. 529.
21. Bertheim und Benda, Die Constitution der isomeren Amino-Phenyl-Arsinsäure und der Michaelis'schen Nitrophenylarsinsäure. Ebenda. 1911. Bd. 44. S. 3297.
22. Bertheim, Nitro- und Aminoarsanilsäure. Ebenda. 1911. Bd. 44. S. 3092.
23. Bouffard, Injection des couleurs de Benzidine. Annal. de l'Inst. Pasteur. 1906. T. XX. No. 6.
24. Carl H. Browning, Journ. of Path. and Bact. 1908. Vol. XII. p. 181.
25. Bucherer, Die Theerfarbenchemie zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Zeitschr. f. angew. Chemie. 1904. Bd. XVII. S. 1841.
26. Derselbe, Ueber die quantitative Bestimmung von Amido- und Hydroxylverbindungen der Benzol- und Naphtalinreihe. Ebenda. 1907. Bd. XX. S. 865.
27. Chaussy, Ueber Stereoisomerie bei Dichloräthylendiamincobaltisalzen. Inaug.-Dissert. Zürich 1909.
28. P. Ehrlich, Das Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus. Berlin 1885.
29. Derselbe, Therapeut. Monatsh. 1887. März.
30. Derselbe, Constitution, Vertheilung und Wirkung chemischer Körper. Leipzig 1893.
31. Derselbe, Ueber die Beziehungen von chemischer Constitution, Vertheilung und pharmakologischer Wirkung. Internat. Beitr. z. inneren Medicin. Festschrift für v. Leyden. 1902. Bd. 1.
32. Derselbe, Beziehung von chemischer Constitution, Vertheilung und pharmakologischer Wirkung. Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904.
33. Derselbe, Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie. Berichte d. deutschen chem. Gesellsch. 1909. Bd. 42. S. 17.
34. P. Ehrlich und Bertheim, Ebenda. 1907. Bd. 40. S. 3295.
35. Dieselben, Reductionsproducte der Arsanilsäure und ihre Derivate. (I. Mitth. p-Aminophenylarsenoxyd.) Ebenda. 1910. Bd. 43. S. 917.
36. Dieselben, Reductionsproducte der Arsanilsäure und ihrer Derivate. (II. Mitth. Ueber p-p'-Diaminoarsenobenzol.)
37. P. Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 9—12.
38. Derselbe, Grundlagen und Erfahrungen der Chemotherapie. Stuttgart 1911.
39. Derselbe, Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie. Leipzig 1911.
40. Derselbe, Vortrag auf der 83. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Karlsruhe 1911.
41. Claudio Fermi, Sur le tryparosan, trypanrot, trypanblau et parafuchsin dans l'immunisation de la rage. Centralbl. f. Bakt. 1909. Bd. 52. S. 574.
42. Fischel, bei Goldmann und Schulemann citirt.
43. Fischer, Fixirung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Jena 1899.



44. Fränkel, Die Arzneimittelsynthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung. III. Aufl. Berlin 1912.
45. Friedberger und Masuda, Ueber den Einfluss des Salvarsans auf die Intensität der Antikörperbildung beim Kaninchen. Therap. Monatsh. 1911. H. 5. S. 288.
46. G. Otto Gabel, Das Salvarsan beim gerichtlichen Arsennachweis. Arch. d. Pharmazie. 1911. Bd. 249. S. 49.
47. Georgewitsch, Lehrbuch d. Farbchemie. III. Aufl. Leipzig und Wien.
48. E. E. Goldmann, Die äussere und innere Secretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 1909.
49. Derselbe, desgl. Verh. d. deutschen pathol. Gesellsch. 14. Tagung. Erlangen 1910.
50. Derselbe, Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurgie. 1911.
51. Derselbe, Centralbl. f. Chirurgie. 1912. No. 1. S. 1.
52. Derselbe, Neue Untersuchungen über die äussere und innere Secretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurgie. 1912.
53. L. Graeper, Beobachtung von Wachsthumsvorgängen an Reihenaufnahmen lebender Hühnerembryonen nebst Bemerkungen zur vitalen Färbung. Archiv f. Entwicklungsmechank d. Org. 1911. Bd. 33. S. 303.
54. R. Haller, Zur Kenntniss der Färbevorgänge. Cöthener Chemiker-Zeitung. 1912. Bd. 36. S. 169.
55. M. Heidenhain, Ueber chemische Umsetzung zwischen Eiweisskörpern und Anilinfarben. Pflüger's Archiv. 1902. Bd. 72.
56. Derselbe, Plasma und Zelle. Bd. 1. In Bardeleben's Handbuch der Anatomie des Menschen. Jena 1907.
57. R. Hoeber, Die physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. III. Aufl. Leipzig 1911.
58. R. Hoeber und Königsberg, Farbausscheidung durch die Nieren. Pflüger's Archiv. 1905. Bd. 108.
59. Kahn und Benda, Homologe und Derivate der Arsanilsäure. Berichte d. deutschen chemischen Gesellsch. 1908. Bd. 41. S. 3859.
60. Kaufmann, Ueber den Zusammenhang zwischen Farbe und Constitution. Ahrens' Sammlung. Bd. IX.
61. Lee und Mayer, Grundzüge der mikroskopischen Technik. III. Aufl. Berlin 1907.
62. C. Levaditi und E. v. Knaffl-Lenz, Mécanisme d'action de l'antimoine dans les trypanosomiases. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. und exp. Therapie. 1909. Bd. II. H. 5.
63. H. Ley, Ueber die Beziehungen zwischen Lichtabsorption und chemischer Constitution bei organischen Verbindungen. Zeitschr. f. angew. Chemie. 1907. Bd. XX. S. 1303.
64. Lunge, Chemisch-technische Untersuchungsmethoden. Bd. III. Gnehm. Organische Farbstoffe. V. Aufl. Berlin 1905.
65. Mamlock, Stereochemie. Leipzig 1907.
66. Masuda, Untersuchung über die Zellfunktion mit Hilfe der vitalen Färbung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1911. Bd. 9.
67. Morgenroth, Ueber innere Desinfection. Therap. Monatsh. Bd. 56. S. 95.
68. Moro und Stheemann, Klinische Ueberempfindlichkeit. II. Oertliche Hautreaktion auf Atoxyl. Münchener med. Wochenschr. 1909. Bd. 56.
69. Nicolle et Mesnil, Traitement des Trypanosomiases par les „couleurs de Benzidine". I[ère] Part. Etude chimique. Annal. de l'Inst. Past. 1906. T. XX. No. 6. II[ième] Part. Expériment. Ibid. 1906. T. XX. No. 7.
70. Nietzky, Chemie der organischen Farbstoffe. IV. Aufl.



71. Nuttall, The discovery of a remedy for malignant jaundice in the dog and for redwater in cattle. Proc. of Royal Society. 1909. Bd. 81. p. 549.
72. L. Paul, Ueber eine natürliche Systematik der Azofarbstoffe. Zeitschr. f. angew. Chemie. 1904. Bd. XVII. S. 1809.
73. Ribbert, Die Abscheidung intravenös injicirten gelösten Carmins in den Geweben. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904. Bd. 4.
74. H. Ritter, Ueber die Verweildauer des Arsens im thierischen Organismus nach intravenöser Einspritzung von Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1912. No. 4.
75. Rost, Ueber Kernfärbung an unfixirten Zellen und innerhalb des lebenden Thieres. Archiv f. d. ges. Physiol. 1911. Bd. 137.
76. Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botanik. 1908. Bd. 46.
77. Schaefer, Capitel: Absorption in „Handwörterbuch d. Naturwissenschaften", herausgegeben v. Teichmann. 1912. Bd. I. S. 41.
78. Scheiber, Ueber die Entwicklung der Lehre von der Valenz. Zeitschr. f. angew. Chemie. 1907. Bd. XX. S. 1761.
79. Schlecht, Experimentelle Untersuchungen über die Resorption und die Ausscheidung des Lithioncarmins unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Ziegler's Beiträge. 1907. Bd. 40.
80. Schmidt, Ausführliches Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie. IV. Aufl. Braunschweig 1901.
81. Schulemann, Beiträge zur Vitalfärbung. Archiv f. mikrosk. Anat. 1912. Bd. 79.
82. Derselbe, Vitalfärbung und Chemotherapie. Berliner klin. Wochenschr. 1912. No. 11.
83. Schultz und Julius, Tabellarische Uebersicht der künstl. organ. Farbstoffe. IV. Aufl. Berlin 1902.
84. Stümpke, Salvarsan und Fieber. Deutsche med. Wochenschr. 1912. No. 4.
85. Weil, Die acute freie Peritonitis. Aus: Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie, herausgeg. von Payr und Küttner. Berlin 1911. Bd. II. S. 278.
86. A. Werner, Ueber die raumisomeren Kobaltverbindungen. Liebig's Annalen der Chemie. 1911. Bd. 386. S. 1.
87. Derselbe, Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie. Braunschweig 1907.
88. Derselbe, Lehrbuch der Stereochemie. 1904.
89. Derselbe, Zeitschr. f. anorganische Chemie. 1893. Bd. 3. S. 267.
90. Derselbe, Liebig's Annalen. 1902. Bd. 322. S. 261.
91. Derselbe, Berichte d. deutschen chem. Gesellsch. 1907. Bd. 40. S. 468.
92. Zaretzky, Versuche über vitale Färbung des Embryos. Virchow's Archiv. 1910. Bd. 201.

Weitere Literatur siehe bei: Abelin, Aschoff, Fränkel, Goldmann, Haller, Hoeber, Lee und Mayer, Ley, Schaefer, Scheiber, Schulemann, Schultz und Julius, Weil, Werner.



XXII.

Aus der III. medicinischen Klinik in Budapest.
(Director: Prof. Baron A. v. Korányi.)

Ueber den Einfluss des Pankreas-Presssaftes auf den Blutkreislauf.

Von

Privatdocent Dr. **R. Bálint** und Dr. **B. Molnár.**

(Mit 1 Curve im Text.)

Wir haben in unseren früheren Versuchen (Berl. klin. Wochenschr. 1911. No. 7) gefunden, dass der Thyreoideapresssaft in gewissen Beziehungen sich dem Adrenalin ähnlich verhält, indem es beim Versuchsthier den Eintritt der Strychninwirkung zu hemmen im Stande ist. Dagegen paralysirt der Pankreaspresssaft die Antistrychninwirkung, so des Adrenalins wie des Thyreoideapresssaftes. In unseren Nitroglycerinversuchen haben wir nachgewiesen, dass die Ursache der Antistrychninwirkung des Adrenalins und des Thyreoideapresssaftes in ihrer vasoconstrictorischen Wirkung zu suchen ist. Auf Grund der Aehnlichkeit der Wirkungen dachten wir annehmen zu können, dass sowohl der Pankreaspresssaft als das Nitroglycerin die vasoconstrictorische Wirkung des Adrenalins und Thyreoideapresssaftes paralysirt, das heisst, dass der Pankreaspresssaft als Antagonist des Adrenalins und des Thyreoideapresssaftes vasodilatirend wirkt. Zur genaueren Klärung dieser Frage haben wir mit den Presssäften des Pankreas und anderer Organe in Bezug auf ihre Gefässwirkung ausführliche Untersuchungen angestellt. Derartige Untersuchungen liegen zwar bezüglich einzelner Organe in grösserer, anderer Organe in kleinerer Zahl in der Literatur vor, dennoch erschien uns eine ausführlichere Bearbeitung dieser Frage speciell um so lohnenswerther, da unsere früheren Versuche eine ausgesprochene Gefässwirkung des Pankreaspresssaftes demonstriren. Die in der Literatur mitgetheilten Versuche weisen übrigens grösstentheils mehrere Mängel auf. Als einen solchen müssen wir unter anderem bezeichnen, dass die Blutdruckversuche grösstentheils mit Quecksilbermanometer angestellt wurden, womit die Blutdrucksteigerung und Senkung zwar in Zahlen ausgedrückt werden kann, aber die graphische Darstellung der Blutdruckschwankungen nur unvollkommen ausgeführt werden kann, da theils die Selbstschwingungen des Quecksilbers die graphische Curve modificiren, theils aber die ziemlich grosse Quecksilbersäule die feineren Schwingungen um so weniger treu zurückgeben kann, da diese Blutdruckmessungen an Kaninchen aus-



geführt wurden und der auch absolut kleine Blutdruck dieses Versuchsthieres sich zur graphischen Darstellung wenig eignet.

Aus diesen Gründen zeigte ein grosser Theil dieser Versuche nur die Aenderung des Blutdruckes meistens ohne die Entscheidung der Frage zu ermöglichen, ob die Blutdruckänderung central, ob sie peripher bedingt sei. Wir stellten unsere Versuche am Hunde an. Die grosse Wichtigkeit der graphischen Darstellung vor Augen haltend, haben wir den Apparat von Hürthle-Gad benutzt, wo das Blut durch eine in die Carotis gebundene Canüle und durch Vermittlung einer $MgSO_4$-Flüssigkeitssäule eine feine Gummimembran in Bewegung stetzt, deren Bewegung durch einen feinen Schreiber auf Russpapier registrirt wird. Ein Vorzug dieses Verfahrens besteht jedenfalls darin, dass die aufgezeichnete Curve den kleinsten Schwankungen des Blutdruckes folgt. Dagegen ist ein allerdings unbedeutender Nachtheil unserer Versuche, dass der Blutdruck in absoluten Zahlen nur nach indirecten Messungen ausgedrückt werden kann. Die Presssäfte wurden von ganz frischen Organen durch Pressen unter hohem Druck gewonnen und intravenös angewendet. Den Hund hielten wir in Morphiumbetäubung.

Wir theilen nun unsere Versuche nach den einzelnen Presssäften gruppirt kurz in Folgendem mit.

Nach intravenöser Einführung von Pankreaspresssaft verändert sich die Blutdruckcurve nach einigen Secunden mit einer geradezu gesetzmässigen Consequenz. Die Blutdruckcurve fällt plötzlich in steilem Abhang herab, inzwischen wachsen die einzelnen Schwingungen mächtig an, die ansteigenden und abfallenden Theile der Curve werden auffallend steil, bilden oben eine scharfe Spitze und es zeigt sich eine hochgradige Dikrotie. In der Pulsfrequenz haben wir keine gesetzmässige Veränderung gefunden, indem wir in einzelnen Fällen den Eintritt einer ganz geringfügigen Tachykardie, in anderen dagegen einer kurzdauernden geringen Bradykardie beobachtet haben. Der Pankreaspresssaft übt also eine ganz constante, geradezu gesetzmässige Wirkung auf das Gefässsystem aus, indem der Blutdruck sinkt, die systolischen Erhebungen mächtig anwachsen, ein Hyperdicrotismus entsteht, der auf eine hochgradige Entspannung der Gefässwand hindeutet. Ein charakteristisches Beispiel der Pankreascurven zeigt die mitgetheilte Figur, welche eine Curve unserer zahlreichen, bei ähnlichen Versuchen gewonnenen darstellt.

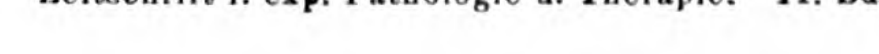
Diese blutdruckherabsetzende Wirkung des Pankreaspresssaftes hält nicht lange an; die verschiedenen Presssäfte und Thierindividuen verhalten sich diesbezüglich bis zu einem Grade individuell verschieden. Im Allgemeinen können wir aber sagen, dass die, durch den Pankreaspresssaft verursachte Blutdrucksenkung nur einige Minuten (gewöhnlich 4—5 Min.) dauert. Später steigt der Blutdruck wieder an, während die ansteigenden und fallenden Curventheile weniger steil werden, der Dicrotismus verschwindet und die Pulscurve wieder normal wird. Nach erneuerter Injection des Saftes können wir die geschilderte charakteristische Wirkung wieder beobachten, die etwa noch vorhandene wird gesteigert. Die nach der Einführung des Pankreaspresssaftes eintretende Senkung des Blutdruckes ist, soweit dies aus der Form der Curven ermittelt werden kann, die Folge



der Erschlaffung der Gefässe. Das plötzliche Anwachsen der systolischen Erhebungen bei gleichzeitigem Sinken des Blutdruckes kann nur durch die Entspannung der Gefässwände hervorgebracht werden. Die Aenderung der Herzfunktion spielt in diesem Falle bei der Blutdrucksenkung keine Rolle, dies wird eclatant durch unsere Versuche demonstrirt, die wir bei gleichzeitiger Einführung des Pankreaspresssaftes mit dem in die Carotis des Thieres eingebundenen Vierordt'schen Tachometer angestellt haben. Der Tachometer zeigte nämlich in jedem Falle eine Zunahme der Geschwindigkeit des Blutkreislaufes. In einem Falle war die Geschwindigkeitszunahme sehr beträchtlich, indem der Zeiger des Tachometers einen Ausschlag von 2,5 auf 4 aufwies. Diese Zunahme der Geschwindigkeit des Blutstromes bei gleichzeitiger Senkung des Blutdruckes spricht ohne Zweifel gegen den cardialen Ursprung der Senkung. Wie wir sehen werden, steht diese Wirkung des Pankreaspresssaftes in scharfem Gegensatz zu der Wirkung des thyreoiden Presssaftes. Nachdem wir uns davon überzeugt haben, dass die Wirkung des Pankreaspressaftes auf den Blutdruck nicht durch unmittelbare Beeinflussung des Herzens entsteht, war zu entscheiden, ob die durch Pankreaspressaft verursachte Gefässentspannung infolge der Lähmung des vasomotorischen Centrums entstehe, oder aber die Folge peripherer Wirkung sei. Die nach Durchschneidung des Rückenmarkes und bei künstlicher Athmung angestellten Pankreaspresssaft-Versuche zeigten, dass die gefässentspannende Wirkung des Pankreaspresssaftes auch nach der Ausschaltung der vasomotorischen Centren, also von ihnen unabhängig zu Stande kommt. Folglich wirkt der Pankreaspresssaft an der Peripherie



In der technischen Ausführung dieser Versuche hielten wir uns an bekannte experimental-physiologische Methoden. Am morphinisirten Thiere führten wir die Tracheotomie aus und die in die Trachea eingeführte Canüle haben wir mit dem Mayer'schen, zur künstlichen Athmung dienenden Apparat in Verbindung gebracht, nachher haben wir zwischen dem Occiput und dem ersten Wirbel nach gehörigem Auspräpariren das Rückenmark durchschnitten, worauf die Reizung des peripheren Rückenmarktheiles möglich wurde. Für eine periphere Wirkung sprachen übrigens auch unsere, an curarisirten Hunden gemachten Beobachtungen. Nach der Injection einer gewissen Quantität von Curare entwickelte sich nämlich die gefässentspannende Wirkung des eingeführten Pankreaspresssaftes ungestört, doch blieb nach Injection



von grösseren Mengen Curare die Pankreaspresssaft-Wirkung aus. Diese Beobachtung lässt kaum eine andere Erklärung zu, als die Annahme, dass die durch Curare in grossen Dosen hervorgerufene maximale Vasodilatation eine zweite Zunahme der Gefässe unmöglich macht.

Nach Vagusdurchschneidung oder beim atropinisirten Thiere kommt die gefässentspannende Wirkung des Pankreaspresssaftes prompt zu Stande. Diesbezüglich zeigt sich also ein scharfer Gegensatz zwischen der Wirkung des Cholins und des Pankreaspresssaftes. Wie ältere und besonders neuestens die Versuche von Abderhalden und Müller zeigten, setzen die wirksamen Dosen von Cholin den Blutdruck herab. Dieser herabgesetzte Blutdruck steigt aber wieder an, wenn wir den Vagus durchschneiden, oder wenn wir das Thier atropinisiren. Das Cholin übt seine Wirkung also auf dem Wege des Vagus aus, worauf wir übrigens noch später zurückzukommen haben werden, während der Pankreaspresssaft seine gefässentspannende Wirkung auch bei gelähmten Vagi ausübt.

Die äussere Form der Gefässwirkung des Pankreaspresssaftes steht in vollem Gegensatz zur Gefässwirkung des Adrenalins. Das Adrenalin bringt Vasoconstriction und Blutdrucksteigerung, der Pankreaspresssaft Vasodilatation und Blutdrucksenkung hervor. Die äusseren Umstände der Wirkungen dieser beiden Substanzen sind einander aber sehr ähnlich. Bei beiden stellt sich die Wirkung plötzlich ein, erreicht plötzlich ihren Höhepunkt und verschwindet auch schnell. Eine gewisse Aehnlichkeit zeigt sich auch darin, dass beide an der Peripherie angreifen, obzwar wir kaum einen ganz sicheren Beweis dafür erbringen konnten, dass der Pankreaspresssaft ähnlich wie das Adrenalin direct auf die Gefässwände wirkt.

Bei gleichzeitiger Injection von Adrenalin und Pankreaspresssaft in entsprechenden Dosen compensiren sich die entgegengesetzten Wirkungen vollkommen, während in Versuchen, in welchen die relativen Mengen des Adrenalins und des Pankreaspresssaftes andere waren, bald eine Erhöhung, bald eine Erniedrigung des Blutdruckes vorherrschte.

Die Gefässwirkung des Pankreaspresssaftes könnte verschiedenen Körpern zugeschrieben werden. Von solchen kommen vor allem das Pepton und Cholin in Betracht.

Die Untersuchungen von Schmidt und Mühlheim zeigten nämlich, dass das Pepton eine gefässentspannende Wirkung hat. Diese Wirkung des Peptons ist übrigens vorläufig nicht geklärt. Einzelne haben vom reinen Pepton keine Gefässwirkung gesehen und schreiben diese Wirkung den, dem Pepton beigemengten Substanzen (das Peptozym von Pick und Spiro) zu. Popielski nennt diese Substanz Vasodilatin und hält sie für identisch mit Substanzen, die aus verschiedenen Organen (Leber, Milz, Pankreas etc.) gewinnbar sind. Letztere Annahme konnte zu dem Gedanken verleiten, dass die vasodilatorische Wirkung des Pankreaspresssaftes etwa dem Pepton zuzuschreiben sei. Zur Klärung dieser Frage haben wir vor allem Blutdruckversuche mit verschiedenen Peptonen ausgeführt. Die Versuche zeigten, dass das Pepton siccum sine sale Merck den Blutdruck unbeeinflusst liess. Das Pepton Witte und das Pepton e carne Merck verursachten zwar Blutdrucksenkung, aber die von der

Carotis aufgenommenen Blutdruckcurven waren der Blutdruckcurve des Pankreaspresssaftes überhaupt nicht ähnlich, indem die Zunahme der systolischen Erhebungen als Zeichen einer Entspannung der Gefässe nicht zu betrachten war. Unser Befund deckt sich übrigens vollkommen mit den Untersuchungsergebnissen von Thompson, der gefunden hat, dass die durch das Pepton verursachte Gefässentspannung hauptsächlich in den zum Splanchnicusgebiet gehörenden Gefässen zu constatiren ist. Die gefässentspannende Wirkung des Pankreaspresssaftes kann daher auch von diesem Standpunkte aus mit Peptonwirkung nicht für identisch gehalten werden. Andererseits konnten wir in den injicirten und sich wirkungsvoll zeigenden Presssäften Pepton chemisch nicht nachweisen.

Die andere Substanz, die in Frage kommen könnte, war das Cholin. Dass aber die Wirkung des Pankreaspresssaftes nicht mit der Cholinwirkung identisch sein kann, das illustrirt schon die früher erwähnte Thatsache, dass eine Cholinwirkung nur bei Vagusfunction zu Stande kommen kann, und nach Durchschneidung oder Atropinisirung der Vagi aufhört und einer Blutdrucksteigerung Platz macht, während die blutdrucksenkende Wirkung des Pankreaspresssaftes von der Function der Vagi unabhängig ist und bei Hunden mit durchschnittenen oder atropinisirten Vagi, ebenso zu Stande kommt, wie bei denen mit intacten Vagi. Die Conclusion, die sich aus diesen Versuchen ergiebt, ist, dass die gefässentspannende Wirkung des Pankreaspresssaftes von der blutdrucksenkenden Wirkung des Cholins sich principiell unterscheidet.

Es konnte noch in Frage kommen, ob bei der blutdrucksenkenden Wirkung des Pankreaspresssaftes nicht Eiweissspaltungsproducte eine Rolle spielen. Das könnte man um so mehr supponiren, da auf die Einwirkung des im Pankreaspresssaft vorhandenen Trypsins solche Spaltungsproducte entstehen könnten. Wir haben zwar im Pankreaspresssaft actives Trypsin nie gefunden, indem die Mett'schen Röhrchen unverdaut blieben, aber wir wollten der Frage auch in einer anderen Richtung näher treten; wir versetzten Leberpresssaft mit Trypsin, liessen diese Mischung durch mehrere Stunden stehen, und nach Aufkochen injicirten wir es in das Versuchsthier. Diese Untersuchungen zeigten, dass in der Wirkung des einfachen Leberpresssaftes und des mit Trypsin versetzten, kein Unterschied besteht. Dieser Befund beweist auch, dass die Ursache der vasodilatirenden Wirkung des Pankreaspresssaftes nicht in Eiweissspaltungsproducten zu suchen ist.

Der Pankreaspresssaft behält diese gefässentspannende Wirkung auch nach Aufkochen und auch dann, wenn behufs Enteiweissung der Presssaft mehrmals mit Alkohol behandelt und nachher mit Wasser diluirt wird.

Nachdem die Gefässwirkung des Pankreaspresssaftes weder dem Cholin noch dem Pepton zugeschrieben werden kann, ist die Annahme berechtigt, dass sie einem, dem Pankreas specifisch zukommenden Stoffe ihren Ursprung verdankt. Die Berechtigung dieser Annahme hängt von den Ergebnissen von Untersuchungen ab, welche zu entscheiden haben, ob die Gefässwirkung des Pankreaspresssaftes sich von den anderen Presssäften principiell unterscheidet oder nicht. In der That haben z. B. Vincent, Miller eine gefässentspannende Wirkung für Presssäfte mehrerer

Organe festgestellt. Zur Klärung dieser Frage hielten wir vor allem für nothwendig, Presssäfte verschiedener Organe zu untersuchen. Unter diesen Organen musste zuerst die Thyreoidea in Betracht kommen, theils deshalb, weil die bisherigen Forscher fast ausnahmslos gefunden haben, dass der Thyreoideapresssaft den Blutdruck herabsetzt, theils aber auch deshalb, weil wir in unserer oben citirten und erschienenen Arbeit gefunden haben, dass in den Strychninversuchen die Wirkungen des Thyreoideapresssaftes und des Adrenalins einander ähnlich sind.

Nach der Injection des Thyreoideapresssaftes sinkt thatsächlich der Blutdruck des Versuchsthieres, aber die Blutdruckcurve unterscheidet sich principiell von der Blutdruckcurve, die nach der Injection von Pankreaspresssaft entsteht. Die Senkung des Blutdruckes tritt kurz nach der Injection ein, die Curve fällt allmählich tiefer, gleichzeitig werden aber die systolischen Ausschläge des registrirenden Apparates nicht grösser wie in unserem Pankreasversuche, sondern einem gespannten Pulse entsprechend kleiner. An den Curven werden die Spitzen durch kleine Plateaux ersetzt und die etwa früher vorhandenen dikrotischen Erhebungen bleiben aus. Ausgesprochene Elasticitätsschwingungen treten auf. Nach dem Abklingen der blutdrucksenkenden Wirkung erhebt sich der Blutdruck wieder, aber die Curve behält noch längere Zeit ihre, einem gespannten Pulse entsprechende Form. Es kamen nach Thyreoideapresssaftinjection auch solche Curven zur Beobachtung, in welchen Blutdrucksenkung überhaupt nicht zu constatiren war und nur die Verminderung der systolischen Erhebungen zu erkennen war. Die aufgenommenen Curven zeigten also, dass nach der Injection von Thyreoideapresssaft sich die peripheren Gefässe contrahiren, was auch unserem, schon früher erwähnten experimentellen Befund entspricht, nach welchen der Thyreoideapresssaft sich in den Strychninversuchen dem Adrenalin ähnlich verhält. Vielleicht könnte man daran denken, dass die bei den Thyreoideathieren erhaltenen Curven einer Vasodilatation im Splanchnicusgebiete zugeschrieben werden können, was einerseits die Blutdrucksenkung, andererseits die compensatorische Contraction der peripheren Gefässe erklären würde. Dass das aber nicht der Fall ist, das zeigten unsere Versuche, welche wir nach der Thyreoideapresssaftinjection mit dem Vierordt'schen Tachometer ausführten. Diese Untersuchungen zeigten, dass nach der Thyreoideapressaftinjection bei der Senkung des Blutdruckes eine wesentliche Verlangsamung des Blutkreislaufes zu constatiren ist; so fiel in einem unserer Versuche der Zeiger des Tachometers von 2,5 auf 0,5 herab, wobei der Blutdruck eine wesentliche Senkung zeigte. Diese experimentellen Ergebnisse weisen also darauf hin, dass wir die Ursache der Blutdrucksenkung in einer Aenderung der Herzfunction zu suchen haben, entsprechend dem Befunde von Haskovecz, der gefunden hat, dass die Thyreoidea eine cardiale Hypotonie verursacht. Diese cardiale Hypotonie kann durch die Contraction peripherer Gefässe in einzelnen Fällen in ihrer Wirkung auf den Blutdruck compensirt werden; dies scheinen auch jene Curven zu demonstriren, bei welchen der Thyreoideapresssaft keine Blutdrucksenkung hervorruft und nur das Kleinerwerden der systolischen Erhebungen und einen gespannten



Puls verursacht. In den meisten Fällen aber gelingt die völlige Compensation nicht und der Blutdruck sinkt trotz der peripheren Gefässcontraction. Die erwähnten Untersuchungsergebnisse zeigen also, dass die von uns beschriebene vasomotorische Wirkung des Thyreoideapresssaftes mit dessen blutdrucksedennker Wirkung trotz dem scheinbaren Gegensatze gut in Einklang gebracht werden kann.

Von den übrigen Organen haben wir Untersuchungen mit den Presssäften von Thymus, Leber, Niere, Muskel, Milz und Gehirn angestellt. Unter diesen erwiesen sich die Presssäfte der Milz und der Muskeln als ganz wirkungslos. Der Nierenpresssaft hat nach einer kleinen Blutdrucksenkung Blutdrucksteigerung hervorgebracht.

Die Presssäfte der Leber, des Thymus und Gehirns hatten eine blutdrucksenkende Wirkung. Nach der Injection von Leberpresssaft trat eine ganz geringe und kurzdauernde Blutdrucksenkung ein, bei welcher wir auch ein kleines Anwachsen der systolischen Erhebungen beobachteten. Die Blutdrucksenkung tritt anscheinend auch zufolge einer Gefässentspannung ein, diese ist aber sehr geringfügig und die excessiv grossen systolischen Erhebungen mit hochgradigem Dicrotismus und mit allen Zeichen der grossen Gefässentspannung und mit starker Blutdrucksenkung, welche schon nach der Injection einer kleinen Dosis von Pankreaspresssaft erscheinen, zeigten sich selbst nach der Injection von sehr grossen Dosen Leberpresssaft, ja auch, wenn die Injection mehrmals wiederholt wurde, nie. Aehnlich erging es uns mit dem Gehirnpresssaft, wo wir noch erwähnen möchten, dass die durch den Presssaft verursachte Blutdrucksenkung eine hochgradige und langdauernde Arhythmie begleitete. Die durch den Thymuspresssaft verursachte Blutdrucksenkung hat ein ganz anderes Bild als die durch den Pankreaspresssaft verursachte. In der Thymuscurve ist kein einziges Zeichen einer Gefässentspannung aufzufinden, die systolischen Erhebungen werden noch kleiner und die Curve sieht eher etwas der Thyreoideacurve ähnlich.

Von diesen Versuchen ergiebt sich also, dass die Presssäfte mehrerer Organe auf den Blutdruck herabsetzend wirken. Diese Wirkungen zeigen aber einen sehr ausgeprägten Unterschied gegenüber den Wirkungen des Pankreaspresssaftes und zwar sowohl in Bezug auf den Mechanismus wie auch der Intensität und somit der Bedeutung der Wirkung. Nach der Untersuchung sämmtlicher erwähnten Presssäfte können wir sagen, dass die gefässentspannende Wirkung des Pankreaspressaftes eine ebenso specifische ist wie die vasoconstrictorische und blutdruckerhöhende Wirkung des Adrenalins, trotzdem auch Presssäfte anderer Organe in einem gewissen Grade blutdrucksteigernd wirken.

In Anbetracht dieser antagonistischen Gefässwirkung des Adrenalins und des Pankreaspresssaftes kann die Frage aufgeworfen werden, ob das Pankreas ähnlich der Nebenniere nicht eine Rolle im physiologischen Gleichgewicht des Blutkreislaufes spiele, ob nicht das Pankreas dasjenige Organ ist, dessen innere Secretion gegenüber der den sympathischen Tonus steigernden Wirkung des Adrenalins den Tonus des autonomen Nervensystems auf einer gewissen Höhe hält und den normalen Zustand der Gefässe und so des Blutkreislaufes sichert.



Besonders interessant ist das Verhalten der Gefässe bei Patienten, die an Morbus Basedow leiden. Wenn man bedenkt, dass bei Basedowkranken Leichen einer Adrenalinämie oder einer durch O'Connor gefundenen gesteigerten Adrenalinempfindlichkeit des sympathischen Nervensystems vorhanden sind, sollte man einen gespannten Puls und eine Blutdrucksteigerung erwarten, während in der Mehrzahl der Fälle trotz der Tachycardie und des gesteigerten Schlagvolums der Blutdruck nicht hoch zu sein pflegt, ja sogar Gefässentspannung und nicht gerade selten Dikrotie zu beobachten sind. In diesen Fällen liegt die Annahme nahe, dass die Schlaffheit der Gefässe jener Blutdrucksteigerung vorbeugt, welche durch die erwähnte Alteration der Herzthätigkeit (Tachycardie + nicht vermindertes Schlagvolum) entstehen könnte. Unsere zahlreichen klinischen Beobachtungen zeigten, dass ein Pulsus celer hauptsächlich in jenen Fällen aufzufinden ist, wo die Tachycardie eine grössere ist. Obgleich entscheidende Beweise fehlen, scheint die auffällige Thatsache, dass der Puls beim Basedow trotz des Hyperthyreoidismus und trotz der erhöhten Adrenalinempfindlichkeit oft in ausgesprochener Weise entspannt erscheint, darauf hinzuweisen, dass als ein dritter Factor eine erhöhte Pankreaswirkung die Eigenschaften des Kreislaufes bei der Basedow'schen Krankheit bestimmt.

XXIII.

Aus der propädeutischen Klinik der deutschen Universität in Prag.

Klinische Beobachtungen über Verstärkung des Kammeralternans und Abschwächung der Kammercontraction durch Vagusreizung.

Von

Privatdocent Dr. **J. Rihl.**

(Hierzu Tafel II.)

Im Laufe des Jahres 1910 gelangten auf der propädeutischen Klinik zwei Fälle mit Kammeralternans zur Beobachtung, bei denen der Czermak'sche Vagusdruckversuch eine Verstärkung des Alternans bewirkte.

Wenn diese sehr bemerkenswerthe Thatsache, auf die Prof. Hering bereits in seiner Mittheilung: „Die Functionsprüfung der Herzvagi beim Menschen"[1]) gelegentlich hingewiesen hat, nicht sogleich ausführlich veröffentlicht wurde, so lag es daran, dass ungefähr gleichzeitig mit diesen klinischen Beobachtungen im Institute analoge experimentelle Befunde am Hunde gemacht wurden, deren Beschreibung und Erörterung im Zusammenhange mit anderen experimentell gewonnenen, den Herzalternans betreffenden Thatsachen der vorliegenden Mittheilung vorangehen sollte[2]).

I.

Der erste Fall unserer Beobachtung betraf einen 57jährigen Mann (J. L.) mit Erscheinungen einer schweren Aorteninsufficienz und Pericarditis, der auf der propädeutischen Klinik einer doppelseitigen Pneumonie erlag.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Hypertrophia permagna cordis cum dilatatione. Aortitis chronica deformans cum dilatatione eximia. Insufficientia valvularum cordis relativa. Endocarditis recentior ad valv. aortae. Pericarditis acuta. Emphysema pulmonum. Pleuritis chron. adhaesiva partim fibrinosa purulenta recentior. Pneumonia lobi med. dextri. Bronchitis diffusa. Embolia arteriae pulm. lobi inf. sin. e thrombosi v. v. paravesicalium. Emphysema interstitiale mediastini.

1) Münchener med. Wochenschr. 1910. No. 37.

2) H. E. Hering, Ueber Verstärkung des Alternans der automatisch schlagenden Kammern durch Vagusreizung, ferner, Die Erklärung des Herzalternans und seine Beziehungen zu den extracardialen Herznerven. Diese Zeitschrift. 28. December 1911. Bd. 10. S. 6 und S. 14.



Fast bei allen graphischen Aufnahmen des Arterienpulses, die während des nahezu siebenwöchigen Aufenthaltes des Patienten auf der Klinik gemacht worden waren, liess sich ein mehr oder minder deutliches Alterniren der Pulsgrösse bei genau rhythmischer Pulsfolge nachweisen, oft allerdings nur, wenn man den Patienten den Athem innehalten liess und hiedurch die von der Athmung abhängigen Grössenschwankungen, die die alternirenden Grössenänderungen nicht zum Ausdruck kommen liessen, ausschaltete.

Die Pulsfrequenz schwankte bei dem Patienten zwischen 105 und 145 in der Minute; die höheren Frequenzen gingen zumeist mit febrilen Temperaturen einher.

Eine genaue Parallele zwischen der Höhe der Pulsfrequenz und der Stärke der Alternirung liess sich nicht feststellen; im Allgemeinen kann man sagen, dass diese bei den höchsten Frequenzen stets deutlich war.

Der Nachweis, dass die alternirenden Grössenänderungen des Cubitalpulses in der That der Ausdruck eines Alternans waren, wurde durch die gleichzeitige Aufnahme der Herzstosscurve erbracht[1]).

Es war sehr schwierig, eine brauchbare Curve des Herzstosses und Venenpulses zu gewinnen, da es dem sehr dyspnoischen Patienten schwer fiel, auch nur für kurze Zeit den Athem ruhig inne zu halten.

Auch die in Figur 1 abgebildete Herzstosscurve kann man nicht als ganz gelungen bezeichnen, da das Niveau der Fusspunkte der Herzstosscurve im Verlaufe derselben nicht in einer Horizontalen blieb, sondern etwas anstieg, dadurch bedingt, dass der Patient bei Atheminnehalten ein wenig presste. Doch ist die Curve gut genug, um aus ihr den genau regelmässigen Rhythmus und die alternirende Grössenänderung der Herzstösse zu entnehmen.

Sehr bemerkenswerth in Figur 1 ist, dass die alternirenden Grössenänderungen des Herzstosses gegensinnig sind denen des Arterienpulses.

Diese Erscheinung wurde zuerst von H. E. Hering[2]) in seiner Mittheilung: „Ueber das Wesen des Herzalternans" beschrieben an der Hand von Curven, die theils beim Menschen, theils im Thierexperiment gewonnen worden waren.

Neuerdings bringt auch J. Davonport Windle[3]) klinische Beispiele für diese Erscheinung.

Figur 2 zeigt eine gleichzeitige Aufnahme des Cubitalpulses und Venenpulses während Athemstillstand. Man sieht, dass der Alternans auch an der Venenpulscurve zum Ausdruck kommt, indem die c-Zacke alternirend höher und tiefer in den absteigenden Schenkel der a-Welle fällt, wobei die höher gelegene c-Zacke dem grösseren Cubitalpuls entspricht.

1) Ueber den Nachweis des Herzalternans s. H. E. Hering: Ueber den Pulsus pseudo-alternans. Prager med. Wochenschrift. XXVII. April 1902 und J. Rihl: Ueber Herzalternans beim Menschen. Diese Zeitschrift. 1906. 3. Bd. S. 274.

2) H. E. Hering, Das Wesen des Herzalternans. Münchener med. Wochenschrift. 1908.

3) J. Davonport Windle, Observations on the relationship of the heart beat to pulsus alternans. Quarterly Journal of Medicine. July 1911. Vol. 4. No. 16.



Die Beeinflussung der Herzthätigkeit des Patienten durch den Czermak'schen Vagusdruckversuch liess sich nur an Arterienpulscurven studiren: brauchbare Herzstoss- und Venenpulscurven waren während des Vagusdruckversuches aus den oben angeführten Gründen nicht zu erhalten.

Figur 3 zeigt das Verhalten des Arterienpulses bei Vagusdruck; die Dauer desselben ist durch Pfeile markirt.

Vor Beginn des Druckes ist an der Curve keine Alternation der Pulsgrösse zu bemerken: der Alternans wird durch die von der Athmung abhängigen Grössenschwankungen des Pulses verdeckt. Es geht dies daraus hervor, dass in Figur 4, die unmittelbar vor Figur 3 aufgenommen wurde, ein Alterniren der Pulsgrösse während Athemstillstand zu sehen ist.

Bald nach Einsetzen des Vagusdruckes kommt es zu einer geringfügigen Herabsetzung der Pulsfrequenz, welche zunächst mit einer Vergrösserung der Pulse einhergeht. Ungefähr gleichzeitig mit dem Aussetzen des Vagusdruckes tritt eine Verkleinerung der Pulse auf, wobei die Verlangsamung der Frequenz fortdauert. Erst mit dem allmählichen Rückgang der Herabsetzung der Pulsfrequenz nähern sich auch wieder die Pulse ihrer ursprünglichen Grösse.

Fasst man jene Pulse ins Auge, welche der längsten Pulsperiode, die während der in Folge des Vagusdruckes aufgetretenen Herabsetzung der Schlagfrequenz zu sehen ist, folgen, so erkennt man deutlich eine alternirende Grössenänderung derselben, die ungefähr gleichzeitig mit der Rückkehr der ursprünglichen Frequenz sich allmählich wieder verliert.

Aus dem eben beschriebenen Verhalten des Cubitalpulses beim Czermak'schen Vagusdruckversuch geht wohl mit Sicherheit hervor, dass in diesem Falle mechanische Reizung des Halsvagus bei ganz geringer frequenzherabsetzender Wirkung eine Verstärkung eines bereits bestehenden Kammeralternans bedingte.

Bezüglich der weiterhin zu beobachtenden Erscheinung, dass es während der Vaguswirkung auch zu einer Verkleinerung der grossen Pulse gegenüber ihrer ursprünglichen Höhe kommt, wäre die Frage zu discutiren, inwieweit letztere lediglich durch eine in Folge der Vaguserregung auftretenden Drucksenkung verursacht worden sein könnte.

In dieser Hinsicht ist hervorzuheben, dass die Betrachtung der Cubitalpulscurve nicht den geringsten Anhaltspunkt für das Auftreten einer irgendwie bedeutenderen Drucksenkung gibt; überdies wäre auf Grund der Erfahrung, dass unter sonst gleichen Umständen die systolische Druckschwankung innerhalb gewisser Grenzen bei einem höheren Druck in der Regel geringer ist als bei einem niedrigen, eher eine Vergrösserung der Pulse als Folge einer durch die Vaguserregung bedingten Drucksenkung zu erwarten.

Wir dürfen deshalb wohl die in Rede stehende Verkleinerung der Pulse als den Ausdruck einer Abschwächung der Stärke der Kammercontraction auffassen und folgern, dass mechanische Reizung des Halsvagus in diesem Falle nicht nur eine Abschwächung der kleinen Contraction beim Alternans, sondern auch, wenn auch nicht in sehr erheblichem Maasse, eine Abschwächung der grossen Contraction bewirkte.

II.

Der zweite Fall betrifft einen nach fünftägigem Aufenthalt auf der propädeutischen Klinik verstorbenen Mann, bei dem die Section eine gangränöse Pneumonie des rechten mittleren Lungenlappens, diffuse Bronchitis und Bronchiektasien ergab.

Die graphische Untersuchung der Herzthätigkeit dieses Patienten gestaltete sich wegen seiner hochgradigen Dyspnoe und grossen Unruhe (starker Husten) sehr schwierig; nichtsdestoweniger gelang es uns, eine Reihe, wenn auch nicht durchwegs gelungener, so doch zum Zwecke der Analyse ganz brauchbarer Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses zu erhalten; der Herzspitzenstoss war nicht zu registriren.

Als der Patient zur Klinik kam, hatte er eine Tachycardie von etwa 180 Schlägen in der Minute.

Es wurde sofort eine graphische Aufnahme des Cubitalpulses gemacht, wobei auffiel, dass bei dem Patienten, sobald er den Athem innehielt, besondere Veränderungen des Arterienpulses in die Erscheinung traten.

Fig. 5 giebt hierfür ein Beispiel. Sogleich mit Beginn des Athemstillstandes treten ganz deutlich alternirende Grössenänderungen des Cubitalpulses in Erscheinung, die vorher durch die respiratorischen Grössenänderungen des Pulses mehr oder minder vollständig verdeckt worden sind. Im weiteren Verlauf des Athemstillstands nimmt der alternirende Grössenunterschied immer mehr zu, ohne dass sich die Frequenz der Pulse ändert. Am Ende des Athemstillstandes treten ganz unvermittelt drei längere Pulsperioden auf, von denen die dritte die längste und genau dem Zeitwerth zweier Pulsperioden während der ursprünglichen Frequenz entspricht. Mit dem Auftreten der Frequenzänderung verschwindet die alternirende Grössenänderung, zeigt sich jedoch sofort wieder, sobald nach dem ersten Athemzug die Pulse wieder in ursprünglicher Frequenz folgen. Nach wenigen Pulsperioden nimmt die alternirende Grössenänderung an Intensität plötzlich ab, um endlich unter dem Einfluss der respiratorischen Pulsgrössenänderungen mehr oder minder vollständig zu verschwinden[1]).

Um die hier beschriebenen Erscheinungen der Arterienpulscurve näher zu analysiren, wurden gleichzeitige Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses während Athemstille vorgenommen.

Betrachten wir nun zunächst Fig. 6. Die Arterienpulscurve zeigt eine deutliche Verstärkung des alternirenden Grössenunterschiedes der einzelnen Pulse. Im Beginn der Curve folgen die einzelnen Pulse ganz rhythmisch, am Ende derselben treten die kleineren Pulse etwas verspätet auf, so dass man wohl schon aus der Betrachtung der Arterienpulscurve allein den Schluss ziehen kann, dass hier der alternirende Unterschied in der Pulsgrösse auf einem Kammeralternans beruht[2]).

1) Ob es sich bei dem mit × bezeichneten Pulse nicht um eine Extrasystole handelt, sei dahingestellt.

2) Siehe Rihl, Ueber Herzalternans beim Menschen. Diese Zeitschrift. 1906. Bd. 3. S. 288.



Auffällig ist, dass die Höhe der grossen Pulse nicht in dem Maasse wächst, als die Höhe der kleinen Pulse abnimmt: die Höhe der grossen Pulse nimmt im Beginn der Curve sogar etwas ab, am Ende der Curve ist sie also dieselbe wie vor der Abnahme, während die der kleinen etwa auf ein Viertel ihres ursprünglichen Werthes herabsinkt, ein Umstand, der wohl nur so zu deuten ist, dass noch die grossen Pulse während des Athemstillstandes im Sinne einer Abschwächung beeinflusst werden.

Schreiten wir an die Analyse der Venenpulscurve, so sehen wir, dass an derselben jedem Cubitalpuls drei Erhebungen entsprechen, die durch folgende zeitliche Beziehungen charakterisirt erscheinen: eine, die etwa um 0,06 Secunden dem Cubitalpuls vorangeht, eine zweite, die etwa gleichzeitig mit ihm anhebt, eine dritte, deren Beginn etwas vor die dikrote Welle des Cubitalpulses fällt und die in ihrem absteigenden Schenkel einen deutlichen Knick zeigt.

Bezüglich der an erster Stelle genannten Erhebung wäre die Frage zu discutiren, ob es sich hier um eine Kammerklappen-(v_k)-welle oder um eine der Venencurve durch die Carotispulsation mitgetheilte Zacke handelt.

Bei der Analyse von Venenpulscurven, die beim Menschen gewonnen wurden, lässt sich nur selten eine diesbezügliche Entscheidung treffen. In unserem Falle lässt sich jedoch eine Thatsache feststellen, durch die die Unabhängigkeit der fraglichen Erhebung von der Carotispulsation nachgewiesen erscheint. Am Ende von Fig. 6 sieht man nämlich ein deutliches Alterniren der Grösse der fraglichen Erhebung, das gegensinnig dem Alternans des Cubitalpulses ist.

Weiterhin lässt sich feststellen, dass während des hochgradigen Alternans am Cubitalpuls das Intervall zwischen der fraglichen Erhebung und dem Cubitalpuls vor dem grösseren Puls bedeutend länger ist als vor dem kleineren, da zwar der kleinere Cubitalpuls eine Extrapulsverspätung zeigt, nicht aber die ihm entsprechende fragliche Welle des Venenpulses, was man wohl erwarten müsste, wenn letztere eine Carotiswelle wäre.

Die an dritter Stelle genannte Erhebung der Venencurve hat man wohl im Hinblick auf ihr zeitliches Verhältniss zur dikroten Welle des Cubitalpulses als v_d-Welle zu deuten.

Die zwischen der als v_k und der als v_d gedeuteten Welle gelegene Erhebung liesse sich dann nur als v_s auffassen. Der sehr frühzeitige Beginn dieser Welle sowie die deutliche Einsenkung zwischen ihr und der ihr folgenden Welle widerspricht in keiner Weise dieser Auffassung. Experimentell wie klinisch haben wir schon öfters einen derartig frühen Beginn der v_s-Welle, insbesondere bei venöser Stauung beobachtet, sowie eine mehr oder minder stark ausgeprägte Einsenkung zwischen den beiden Erhebungen v_s und v_d gesehen.

Schwierig ist es, aus der Venencurve einen Anhaltspunkt für die Vorhofthätigkeit zu entnehmen

Man wird anzunehmen haben, dass die a-Welle in der v_d-Welle aufgeht und darf zu Gunsten dieser Annahme den Knick im absteigenden Schenkel der v_d-Welle anführen.

Nach unseren experimentellen Erfahrungen kommt es zu der Erscheinung, dass eine a-Welle in einer ihr vorausgehenden v_{s+d}-Welle auf-



geht, „wenn die Combination einer Vergrösserung der v_{s+d}-Welle und Abschwächung der ihr folgenden a-Welle bei hohen Frequenzen auftritt“.

So werden wir zu der weiteren Annahme geführt, dass in unserem Falle wohl ein gewisser Grad von Vorhofasthenie vorliegt.

Unter der Voraussetzung, dass der geschilderte Knick im absteigenden Schenkel der v_d-Welle durch die Vorhofthätigkeit bedingt ist, ergiebt sich ein sehr kurzes Intervall zwischen der Vorhofsystole und Kammersystole, was auf eine abnorme supraventriculäre Ausgangsstelle der Ursprungsreize während der Tachycardie hinweisen würde.

Was die Ausprägung des Alternans an der Venencurve anbelangt, so ist zu bemerken, dass nicht nur an der v_k-Welle, sondern auch an den von uns als v_s und v_d gedeuteten Wellen alternirende Grössenunterschiede zu sehen sind, wobei der Alternans von v_s gleichsinnig, der von v_d gegensinnig dem Alternans der Cubitalpulscurve ist.

Obgleich bei der Aufnahme des Venenpulses darauf geachtet wurde, dass der Trichter womöglich immer an derselben Stelle aufgesetzt wurde, so zeigten doch die bei den verschiedenen Aufnahmen gewonnenen Venenpulscurven eine Verschiedenheit in der Grösse und Form der einzelnen Erhebungen, während die zeitlichen Verhältnisse, durch die diese Erhebungen charakterisirt wurden, annähernd unverändert blieben.

Besonders auffällig war, dass nicht bei allen Aufnahmen die alternirenden Veränderungen an der Venenpulscurve die gleichen Beziehungen zu den alternirenden Grössenänderungen des Cubitalpulses aufwiesen. So sehen wir in Fig. 7 wie in Fig. 6 alternirende Grössenänderungen von v_s und v_d; doch ist in Fig. 7 der Alternans von v_s gegensinnig, der von v_d gleichsinnig dem Alternans des Cubitalpulses, gerade umgekehrt wie in Fig. 6.

Fig. 8 ist dadurch bemerkenswerth, dass am Ende der Curve die regelmässige Alternation des Radialpulses dahin abgeändert erscheint, dass zwischen zwei grossen Pulsen zwei kleinere eingeschaltet sind, von denen der zweite etwas grösser ist als der erste.

Dass es sich hier nicht etwa nur um eine mechanische Beeinflussung der Arterienpulscurve handelt, geht daraus hervor, dass sich correspondirende Veränderungen an der Venenpulscurve finden.

Im Beginn der Curve sieht man ein deutliches Alterniren der v_k-Welle gegensinnig dem Cubitalpuls und ein solches der v_s-Welle gleichsinnig dem Cubitalpuls. Es ist nun interessant, dass entsprechend der allmählichen Grössenzunahme der letzten drei Arterienpulse in Fig. 8 eine allmähliche Grössenabnahme der letzten drei v_k-Wellen, dagegen eine allmähliche Grössenzunahme der letzten drei v_s-Wellen zu beobachten ist.

Auf die Erscheinung, dass beim Alternans gelegentlich zwei oder mehrere aufeinanderfolgende Pulse bezw. Contractionen verkleinert sein können, soll hier nicht näher eingegangen werden; ich verweise diesbezüglich auf die Mittheilungen von H. E. Hering, „Das Wesen des Herzalternans“[1]) und die „Erklärung des Herzalternans und seine Beziehung

1) Münchner med. Wochenschr. 1908. No. 27.



zu den extracardialen Herznerven"[1]), ferner auf meine Mittheilung „Ueber alternirende und nicht alternirende Grössenschwankungen des Carotispulses und der Kammercontraction des Säugethierherzens"[2]).

Ausser den Veränderungen, welche in Folge des Atheminnehaltens an der Cubital- und der Venenpulscurve auftraten, wurde bei unserem Patienten noch die Beeinflussung des Cubitalpulses durch den Vagusdruck studirt.

Während der Aufnahme von Fig. 9 wurde eine Zeitlang ein Halsvagus ziemlich fest gedrückt; Beginn und Ende des Vagusdruckes sind auf der Curve durch Pfeile markirt. An zwei Stellen ist die Cubitalpulscurve durch Hustenstösse entstellt.

Unter dem Einfluss des Vagusdruckes treten an der Cubitalpulscurve folgende Veränderungen auf:

Zunächst sieht man eine deutliche Verstärkung des Alternans; man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man bei x das unvermittelte Auftreten einer Periode, die doppelt so lang ist wie die übrigen, dadurch erklärt, dass hier die Abschwächung der kleinen Kammercontraction beim Alternans so hochgradig ist, dass dieselbe am Puls nicht mehr zum Ausdruck kommt.

Die hochgradige Verstärkung des Alternans überdauert das Ende des Vagusdruckes. An die durch den starken Alternans gekennzeichnete Pulsreihe schliesst sich — der Uebergang ist durch einen Hustenstoss entstellt — eine Reihe kleiner Pulse an, die nur hier und da durch einen grösseren, etwa die vor Beginn des Vagusdruckes vorhandene Pulshöhe erreichenden Puls unterbrochen wird. Auch während dieser Pulsreihe ist stellenweise eine alternirende Grössenänderung ganz deutlich. Schliesslich erreichen die Pulse wieder allmählich ihre ursprüngliche Höhe, wobei noch die alternirenden Grössenänderungen weniger deutlich an der Curve hervortreten.

Das Auftreten einer Reihe kleinerer Pulse ist nicht etwa nur mechanisch (durch Verschiebung der Pelotte) bedingt, wie ja schon daraus hervorgeht, dass die Pulse allmählich ihre ursprüngliche Durchschnittshöhe erreichen. Ueberdies wurde das Verhalten des Aufnahmeapparates bei der Aufnahme eigens inspicirt, um durch mechanische Momente bedingte Grössenänderungen des Cubitalpulses mit Sicherheit ausschliessen zu können.

Eine irgendwie nennenswerthe Aenderung der Pulsfrequenz trat in Folge des Vagusdruckes nicht auf.

Aus dem oben geschilderten Verhalten des Cubitalpulses beim Vagusdruckversuch darf man wohl entnehmen, dass bei unseren Patienten mechanische Reizung des Halsvagus eine Verstärkung des Kammeralternans bedingte.

Da die Analyse der während Athemstillstand aufgenommenen Cubitalpulscurven zu dem Ergebniss geführt hat, dass auch Athemstillstand bei unserem Patienten eine Verstärkung des Kammeralternans bedingt, liegt

1) Diese Zeitschrift. 1911. Bd. 10. S. 19.
2) Diese Zeitschrift. 1911. Bd. 10. S. 8.



der Gedanke nahe, die bei unserem Patienten in Folge des Athemstillstandes auftretende Verstärkung des Kammeralternans als Effect einer dyspnoischen Vagusreizung aufzufassen, zumal der Patient sich ohnehin schon in einem äusserst dyspnoischen Zustand befand.

Es sei hier darauf hingewiesen, dass ich schon in einem anderen, in meiner Mittheilung „Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen" besprochenen Falle Veranlassung hatte, gewisse, während eines Athemstillstandes auftretende Herzunregelmässigkeiten (Kammersystolenausfälle) als Effect einer dyspnoischen Vaguserregung aufzufassen.

Was die Deutung jener Erscheinung anbelangt, dass, in Folge des Vagusdruckes, anschliessend an das Stadium des hochgradig verstärkten Alternans eine Reihe kleinerer Pulse auftreten, so haben wir die gleichen Ueberlegungen angestellt wie bei Fall I bei Besprechung der auch die grossen Pulse beim Alternans betreffenden Verkleinerung und gelangen auch hier zu der Anschauung, dass man die in Rede stehende Erscheinung wohl auf eine Abschwächung der Kammercontraction zu beziehen hat, über deren Wesen wir später noch sprechen werden.

Am dritten Tage des klinischen Aufenthaltes des Patienten verschwand die Tachycardie; die Pulsfrequenz betrug nunmehr etwa 100 in der Minute, zeitweise traten vereinzelte Extrasystolen auf. Eine brauchbare Venenpulscurve war nicht zu erhalten. Ein gelegentlich vorgenommener Vagusdruckversuch hatte keine Veränderung an der Arterienpulscurve zur Folge.

Zusammenfassende Besprechung.

In den beiden hier mitgetheilten Fällen liess sich zeigen, dass Vaguserregung:

1. eine Verstärkung des Kammeralternans bedingte, d. h. eine Zunahme der Grössendifferenz der alternirenden Pulse auftrat.

2. eine Abschwächung der grossen und kleinen Kammercontractionen bewirkte, die sich darin äusserte, dass nicht nur die kleinen, sondern auch die grossen Pulse an Grösse abnahmen oder wenigstens die grossen Pulse bei Verstärkung des Alternans nicht in demselben Maasse an Grösse zunahmen als die kleinen an Grösse abnahmen.

Diese klinisch festgestellten Thatsachen stehen in voller Uebereinstimmung mit den experimentellen Beobachtungen, die H. E. Hering in seiner Mittheilung „Ueber die Verstärkung des Alternans der automatisch schlagenden Kammern durch Vagusreizung" veröffentlicht. H. E. Hering beobachtete bei einem Hunde als Folge einer faradischen Reizung des rechten Vagus Dissociation zwischen Kammer und Vorhof, wobei die Kammerschläge bei einer im Vergleich zur vorher herabgesetzten Frequenz abgeschwächt waren und der Alternans verstärkt war.

Mit der Feststellung der oben angeführten Thatsachen in den hier mitgetheilten Fällen ist das erste Mal der Beweis erbracht, dass



auch beim Menschen der Vagus eine unmittelbare Wirkung auf die Kammern ausüben kann[1]).

Dieser Beweis wird dadurch geliefert, dass sich das Vorhandensein einer unmittelbaren Vaguswirkung auf die Contractionsstärke der Kammern feststellen lässt[2]).

Wie H. E. Hering in seiner Mittheilung „Ueber die unmittelbare Wirkung des Accelerans und Vagus auf automatisch schlagende Abschnitte des Säugethierherzens“ ausführt, können Aenderungen in der Contractionsstärke eines Herzabschnittes nicht durch Leitung, sondern nur durch unmittelbare Einwirkung der jeweiligen Ursache auf den betreffenden Herzabschnitt hervorgerufen werden“[3]).

Dass die Aenderung der Contractionsstärke der Kammern nicht durch eine Frequenzänderung der Kammer hervorgerufen ist, lässt sich in den beiden hier mitgetheilten Fällen ausschliessen, da in dem einen Falle Vaguserregung überhaupt keine Frequenzherabsetzung bedingt, in dem anderen Falle die geringfügige Frequenzherabsetzung in Folge der Vagusreizung die hierbei beobachteten Contractionsänderungen nach unseren diesbezüglichen Kenntnissen niemals bewirken, sondern nur dem Auftreten derselben entgegenwirken könnte.

---

1) In einer im Jahre 1909 im 97. Bande des Deutschen Archivs für klinische Medicin erschienenen Mittheilung „Ueber die Beziehungen des Adams-Stokes'schen Symptomencomplexes zum Herzblock“ veröffentlicht F. Volhard eine gleichzeitige Aufnahme von Arterien- und Venenpuls bei Vagusdruck (Fall 9, Curve 21 der Mittheilung Volhard's), welche nach seiner Meinung für die Möglichkeit eines Einflusses des Vagus auf die automatisch schlagenden Kammern spricht (S. 368). Diese vorsichtige Ausdrucksweise Volhard's erscheint mir sehr berechtigt, da ich nicht vollständig überzeugt bin, ob auf dieser Fig. 21 thatsächlich Kammerautomatie besteht, wenngleich man die Möglichkeit des Bestandes einer solchen zugestehen muss. Das Intervall a—c ist zwar verschieden lang, doch finden sich auf der von Volhard mitgetheilten Figur nur solche Werthe von a—c, die man auf eine Ueberleitung beziehen kann; insbesondere könnte man die Verlängerung des Intervalles a—c beim 2., 3. und 4. Herzschlag der Volhard'schen Figur auf eine Verlängerung der Ueberleitung infolge des (leider nicht markirten) Vagusdruckes beziehen.

Nicht recht verständlich erscheint mir jedoch jene vorsichtige Ausdrucksweise Volhard's im Hinblick auf seine vorhergehende Aeusserung auf S. 361. Hier sagt Volhard ausdrücklich: „Auf der nächsten Curve 21 sehen Sie, dass Vagusdruck die automatisch schlagenden Kammern langsamer schlagen lässt“. Bestände in Curve 21 thatsächlich Kammerautomatie, was nach der oben citirten Stelle offenbar Volhard's Meinung ist, so läge wohl kein triftiger Grund vor, die hier auf Vagusdruck auftretende Verlangsamung der Kammerschlagfolge nicht als Ausdruck eines frequenzhemmenden Vaguseinflusses anzusehen und das Vorkommen eines unmittelbaren Vaguseinflusses auf die automatisch schlagenden Kammern als erwiesen zu bezeichnen.

2) K. F. Wenckebach bildet in seinem Buch „Die Arhythmie“ Arterienpulscurven (darunter auch solche von Webster) ab, auf Grund deren er einen negativ-inotropen Einfluss des Vagus annimmt, ohne jedoch den Nachweis der Abhängigkeit der von ihm herangezogenen Erscheinungen der Arterienpulscurve von einer Vaguserregung zu führen.

3) Pflüger's Archiv. 1905. Bd. 108. S. 291. Siehe bezüglich des Kaltblüterherzens die daselbst citirte Arbeit von F. B. Hofmann (Pflügers Archiv. 1898. Bd. 72. S. 409).



Es erübrigt also nur die Folgerung, dass die in den mitgetheilten Fällen bei Vagusreizung beobachteten Aenderungen der Contractionsstärke der Kammern den Ausdruck einer unmittelbaren Vaguswirkung auf die Contractionsstärke der Kammer darstellen.

Nach den oben gemachten Angaben über die durch die Vaguserregung bedingten Veränderungen der Contractionsstärke der Kammer haben wir nunmehr als Folge einer unmittelbar an der Kammer angreifenden Vaguswirkung 1. die Zunahme der Differenz der Contractionsstärke der grossen und kleinen Kammersystole; 2. die Abschwächung der Contractionsstärke sämmtlicher Kammersystolen zu discutiren.

Inwiefern eine Verstärkung des Alternans durch Vaguswirkung auftreten kann, hat H. E. Hering in seiner erst kürzlich in dieser Zeitschrift veröffentlichten Mittheilung „Die Erklärung des Herzalternans und seine Beziehung zu den extracardialen Herznerven“[1]) ausführlich erörtert. Nach seinen Ausführungen kommt die Verstärkung des Alternans durch Vagusreizung dadurch zu Stande, dass der Vagus eine Verlängerung der refractären Phase bewirkt, wodurch ein Theil der Muskelfasern, bei dem schon ohnehin eine Verlängerung der refractären Phase im Vergleich zu den anderen Fasern bestand, periodisch ausfällt.

Was die Abschwächung sämmtlicher Kammersystolen betrifft, so möge es dahingestellt bleiben, ob dieselbe lediglich auf eine durch die Vaguserregung bedingte Verlängerung der refractären Phase zu beziehen ist.

Wie H. E. Hering in der oben citirten Mittheilung auseinandersetzt, bewirkt die Verlängerung der refractären Phase nicht nur eine Verstärkung der partiellen Asystolie, sondern auch eine Verstärkung der totalen Hyposystolie, indem die an jeder Systole theilnehmenden Fasern in Folge Verlängerung der refractären Phase sich zur Zeit der Systole in einem Zustand geringerer Contractilität befinden können.

H. E. Hering bezeichnet jene contractionsabschwächende Vaguswirkung, welche durch Vermittelung einer Verlängerung der refractären Periode zu Stande kommt, als secundär abschwächende Vaguswirkung und es ist wohl möglich, dass die Abschwächung der Kammersystolen bei Vaguserregung in unseren Fällen durch eine solche secundär abschwächende Vaguswirkung zu Stande kommt.

Es wäre jedoch auch denkbar, dass der Vagus in den hier mitgetheilten Fällen nebenbei auch noch eine primär contractionsschwächende Wirkung entfaltet.

Mit dem Studium der nach seiner Meinung von einer Aenderung der refractären Phase und einem Functionsausfall einzelner Fasern unabhängigen contractionsabschwächenden Vaguswirkung hat sich am Froschherzen besonders Engelmann beschäftigt und für diese Art der abschwächenden Vaguswirkung die Bezeichnung „negativ-inotrop“ gewählt.

Da Engelmann unter „negativ-inotroper Wirkung“ eine ganz specielle Art der abschwächenden Vaguswirkung versteht, darf man diese Aus-

1) Diese Zeitschrift. 1911. Bd. 10. S. 14.



drucksweise auch nur da anwenden, wo die genannte Vaguswirkung vorliegt, und nicht „negativ-inotrope Wirkung“ als ein Synonym für „contractionsabschwächende Wirkung“ überhaupt gebrauchen.

Dass aus der Analyse unserer Fälle eine contractionsabschwächende Wirkung des Vagus auf die Kammern hervorgeht, darf als gesichert gelten; ob jedoch an dieser contractionsabschwächenden Vaguswirkung eine negativ-inotrope Vaguswirkung im Sinne Engelmann's betheiligt ist, muss dahingestellt bleiben.

Gehen wir den Bedingungen nach, welche für das Auftreten einer contractionsändernden Vaguswirkung verantwortlich zu machen sind, so haben wir zuerst die Bedeutung des vollständigen (Fall II) oder nahezu vollständigen (Fall I) Fehlens einer frequenzherabsetzenden Vaguswirkung zu discutiren.

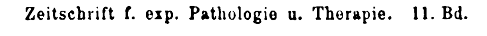
Dass eine Abschwächung der Contraction durch eine Herabsetzung der Schlagfrequenz theilweise oder ganz compensirt, bzw. übercompensirt werden kann, ist bekannt; desgleichen ist experimentell wie klinisch sichergestellt, dass Frequenzherabsetzung einen Umstand darstellt, durch die ein bestehender Alternans abgeschwächt, bzw. zum Verschwinden gebracht werden kann. Aus diesen Thatsachen ergiebt sich ohne weiteres, dass man in dem Wegfall der frequenzhemmenden Componente der Vaguswirkung ein Moment zu erblicken hat, durch welches eine Componente der Vaguswirkung, welche eine Abschwächung der Contraction oder eine Verstärkung bzw. ein Erscheinen eines Alternans bewirkt, besser oder überhaupt in Erscheinung treten kann.

Die hier erörterte Beziehung des Wegfalles[1]) der frequenzherabsetzenden Vaguswirkung zum Auftreten der oben besprochenen stärkeändernden Vaguswirkung ist in Parallele zu setzen mit der Beziehung des Wegfalles der frequenzherabsetzenden Vaguswirkung zum Auftreten von Kammersystolenausfällen bei Vaguserregung: der Kammersystolenausfall pflegt um so sicherer aufzutreten, je weniger die Vorhofschlagfrequenz durch Vagusreizung vermindert wird[2]).

---

1) Die Ursache, warum in einem bestimmten Fall der Vagus keine frequenzherabsetzende Vaguswirkung entfaltet, kann a priori darin liegen, dass entweder die sich an normaler Stelle bildenden Ursprungsreize durch den Vagus weniger oder gar nicht beeinflusst werden oder dass sich die Ursprungsreize an einer dem Vaguseinfluss weniger oder gar nicht zugänglichen Stelle bilden. Da in unserem zweiten Falle die Analyse der Venenpulscurve zur Zeit der Tachykardie gewisse Befunde ergeben hat, die man im Sinne einer atrioventriculären Schlagfolge verwerthen kann, so könnte man vielleicht in diesem Falle daran denken, dass während der Tachykardie die an zweiter Stelle genannte Möglichkeit vorliegt; doch scheint der Umstand, dass ein bei demselben Fall zur Zeit der langsamen Schlagfolge vorgenommener Vagusdruckversuch keine Frequenzherabsetzung bewirkte, darauf hinzuweisen, dass man auch die erste Möglichkeit mit in Betracht ziehen muss.

2) H. E. Hering, Die Herzstörungen in ihrer Beziehung zu den specifischen Muskelsystemen des Herzens. Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. 1910.







Im Hinblick auf die Thatsache, dass in den hier beschriebenen Fällen ein die Contractionsstärke der Kammer betreffender Einfluss der Vaguserregung bei gleichzeitigem Fehlen der frequenzherabsetzenden Wirkung der Vaguserregung zu beobachten war, erscheint es von Interesse nachzuforschen, ob sich nicht auch in anderen Fällen, in denen die Vaguserregung keine Frequenzänderung der Kammer bedingt, vor allem wenn bei diesen ein Kammeralternans oder eine Alternansdisposition besteht, ein Einfluss des Vagus auf die Contractionsstärke der Kammern feststellen liesse.

Obgleich ich einen Fall, bei dem Vaguserregung während Bestandes eines Kammeralternans nahezu gar keine Frequenzabnahme der Vorhofschlagfolge bewirkte, beschrieben habe[1]), so kann ich denselben hier nicht heranziehen, da in demselben Vaguserregung Kammersystolenausfall hervorrief und auf diese Weise die Kammerfrequenz herabsetzte.

Auch in den anderen von mir beschriebenen Fällen, in denen die frequenzherabsetzende Componente der Vaguswirkung auf den Vorhof fehlte[2]), liess sich kein Vaguseinfluss auf die Contractionsstärke der Kammern nachweisen, da es in Folge Kammersystolenausfalles bei Vaguserregung zu einer Herabsetzung der Kammerfrequenz kam.

Was den Vorhof betrifft, liess sich übrigens in keinem der oben erwähnten, von mir beschriebenen Fälle an der Hand der Venenpulscurve ein Anhaltspunkt für eine die Contractionsstärke beeinflussende Wirkung der Vaguserregung finden.

Im Thierexperiment, insbesondere am Froschherzen gewonnene Erfahrungen weisen darauf hin, dass als ein maassgebender Factor für das Auftreten einer contractionsabschwächenden Vaguswirkung der jeweilige Zustand des Herzmuskels mit in Betracht kommt.

So weiss man, dass gerade am ganz normalen, bluthaltigen Herzen des Frosches der Vagus unter Umständen keine abschwächende Wirkung auf die Kammer entfaltet; durch Verblutung des Herzens oder Stagnation des Blutes im Herzen gelingt es jedoch, dieselbe zum Vorschein zu bringen.

Im Hinblick auf diese Thatsachen wird man geneigt sein, in unseren Fällen ausser dem Wegfall der frequenzherabsetzenden Vaguswirkung noch gewisse im Zustande des Herzmuskels gegebene Bedingungen für das Auftreten einer die Contractionsstärke beeinflussenden Vaguswirkung anzunehmen.

Zu Gunsten einer solchen Annahme darf man vielleicht anführen, dass in dem zweiten Falle es in Folge einer Hämoptoe zu erheblichen Blutverlusten kam.

---

1) Fall II meiner Mittheilung „Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen". Diese Zeitschr. 1905. Bd. 2. S. 83.

2) Die oben citirte Mittheilung; ferner „Beitrag zur Kenntniss der Ueberleitungsstörungen von der Bildungsstelle der Ursprungsreize zum Vorhof". Archiv f. klin. Med. 1908. Bd. 94. S. 286; „Hochgradige Vorhoftachysystolien mit Ueberleitungsstörung und electiver Vaguswirkung". Diese Zeitschr. 1911. Bd. 9.



Ob man ausser peripher angreifenden Factoren noch andere den contractionstärkeändernden Vaguseinfluss fördernde Factoren anzunehmen hat, möge dahingestellt bleiben.

Da sich in den hier mitgetheilten Fällen der Nachweis führen liess, dass mechanische und dyspnoische Vaguserregung eine Verstärkung eines bestehenden Alternans bedingt, liegt der Gedanke nahe, dass ein die Contractionsstärke beeinflussender Vagustonus auch bei der Genese des Alternans in unseren Fällen eine Rolle spielen könnte. Dass es einen solchen giebt, ist allerdings experimentell noch nicht nachgewiesen, jedoch sehr wahrscheinlich[1]).

Unter Berücksichtigung dieser Annahme wird uns das Verständniss der Thatsache erleichtert, dass schon ein ganz kurzer Athemstillstand in unseren Fällen eine deutliche Verstärkung des Alternans bewirkt: es bedarf eben bei Vorhandensein eines entsprechenden Vagustonus nur einer geringen Tonussteigerung, um einen merkbaren Effect auf den Alternans der Kammern in Erscheinung treten zu lassen.

Der Gedanke, dass ein die Contractionsstärke der Kammern beeinflussender Vagustonus eine Rolle bei dem Auftreten und bei der Ausbildung der Stärke des Alternans spielen kann, giebt Anlass, zu erwägen, dass eine primär im Herzmuskel auftretende Zustandsänderung das Auftreten oder die Verstärkung des Alternans unter Umständen dadurch auslösen könnte, dass sie den Herzmuskel empfänglicher macht für den Einfluss eines contractionsstärkeändernden Vagustonus.

Zusammenfassung.

In zwei klinischen Fällen bewirkte der Czermak'sche Vagusdruckversuch eine Verstärkung des Kammeralternans; diese trat bei einem der Fälle auch bei Atheminnehalten ein.

Ausser der Verstärkung des Alternans (Zunahme der Grössendifferenz der alternirenden Pulse) liess sich auch eine gewisse Verkleinerung der grossen Pulse beobachten, d. h. sie waren entweder absolut etwas kleiner als vor der Verstärkung des Alternans oder relativ etwas kleiner im Vergleich zu der Grösse, die sie in Folge der starken Verkleinerung des kleineren Pulses hätten aufweisen sollen.

Aus den beobachteten Thatsachen wurde der Schluss gezogen, dass die Vaguserregung eine den Kammeralternans verstärkende und eine die Kammercontraction abschwächende Wirkung haben kann.

Da experimentell erwiesen ist, dass Stärkeänderungen nicht geleitet werden, so ist zum ersten Mal der Beweis erbracht, dass auch beim Menschen der Vagus eine unmittelbare Wirkung auf die Kammer ausüben kann.

1) Siehe H. E. Hering, Die neuromyogene Herzthätigkeit. Centralbl. f. Herzkrankheiten. 1912. No. 3.



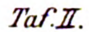
Als ein wesentlicher Umstand für das Sichtbarwerden der beschriebenen Vaguswirkung kommt das Fehlen (Fall II), bzw. die geringe Ausprägung (Fall I) der frequenzhemmenden Vaguswirkung in Betracht.

Es wird auf die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhanges von erheblichen Blutverlusten, die Fall II in Folge einer Hämoptoe erlitten hatte, mit der contractionsschwächenden Vaguswirkung hingewiesen.

Gelegentlich der Analyse des Venenpulses in Fall II werden einige Befunde besprochen, die für die Kenntnis des Verhaltens des Venenpulses beim Herzalternans von Belang sind.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.





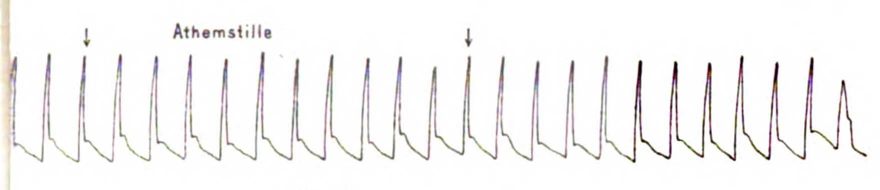
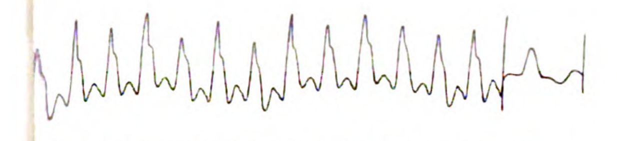


Fig. 4.

I. Cubitalpuls. Zeitmarkirung in Fünftelsecunden.
Hervortreten des Alternans während Athemstillstand.

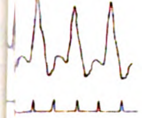


v_d

Fig. 8.

Den drei letzten Cubitalpulsen, deren Grösse allmählich

mählich ab- und v_s-Wellen, deren Grösse allmählich zunimmt.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

XXIV.

Aus dem pharmakologischen Institut in Bern.

Beiträge zur Chlorose und Eisentherapie.

Von

Dr. **K. Kottmann,**

Docent für innere Medicin in Bern.

II. Mittheilung[1]):

Ueber die Eisen-Arsenikautolyse des Eiweisses und ihre pharmakologische Bedeutung.

Von

Lina Schapiro,

cand. med. aus Bialystock (Russland).

Im Anschluss an die Erhebungen Kottmann's über Chlorose und Eisenwirkung soll im Folgenden zunächst der Einfluss des Eisens auf die Eiweissautolyse experimentell und bei geeigneten menschlichen Sectionsfällen (schwere Anämien mit vermehrter Eisenablagerung in der Leber) des Genauen verfolgt werden.

Dadurch wird auf Grund von ausreichendem Thatsachenmateriale die Ausgangsbasis niedergelegt, auf der Kottmann die pharmakologische Wirksamkeit speciell bei der Chlorose und diese selbst beleuchtet hat. Auf jeden Fall verdient der Einfluss des Eisens auf die Autolyse, der, wie gezeigt werden wird, in allen Versuchen eindeutig zu Tage tritt, Beachtung für Fragen über den partiellen Stoffwechsel der Zelle und über die Hämoglobinbildung, sowie ganz besonders auch für die pharmakologische Wirkungsweise des Eisens.

Dass die Autolyse nicht nur einen ausschliesslich postmortalen Vorgang darstellt, und dass autolytische Processe sich auch schon intra vitam abspielen und einen bedeutenden Factor des intermediären Stoffwechsels darstellen, hat schon Jacoby in seinen grundlegenden Versuchen mit guten Gründen sehr wahrscheinlich gemacht. Vergleiche bezüglich der kritischen Discussion dieser Fragen auch die früheren Bemerkungen Kottmann's anlässlich seiner Autolysenarbeiten. (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 71, H. 5 u 6, und Corresp.-Blatt f. Schweizer Aerzte, 1910, No. 34.)

Im Anschluss an die Resultate der Eisenautolyse werden anhangsweise auch die Verhältnisse der Arsenikautolyse dargethan.

Speciell geben Versuchsresultate über combinirte Eisen-Arsenikverabfolgung Gelegenheit, den complicirten pharmakologischen Wirkungs-

---

1) Für die dazu gehörige I. Mittheilung siehe Corresp.-Blatt für Schweizer Aerzte, 1910, No. 34, Abschnitt: Innere Ovarialsecretion und Autolyse mit specieller Berücksichtigung der Eisentherapie. Referat dazu in vorliegender Arbeit.



modus dieser eigenartigen, unseres Erachtens eine Sonderstellung beanspruchenden Combination genauer zu verfolgen.

Das Thema wurde mir von Dr. Kottmann gestellt, der mir auch bei den Versuchen und besonders bei den zusammenfassenden theoretischen Erörterungen zur Seite stand[1]).

Methodisches.

Die Autolysenversuche wurden nach den gleichen Principien ausgeführt, wie sie von Kottmann in seiner Arbeit: Ueber Schilddrüse und Autolyse[2]) beschrieben sind: Sterile Entnahme der sorgfältig entbluteten Lebern, die zerhackt, dann zerrieben, und in Portionen von 2,5—3,5 g in sterilen Wiegegläschen abgewogen wurden. Fäulnissvorgänge während der Dauer der Autolysenversuche wurden ausschliesslich durch 10 fachen Zusatz einer kalt gesättigten wässerigen Lösung von Benzoësäure ausgeschaltet, weil diese gegenüber dem gesättigten Toluolwasser, wie Kikkoji zeigte und auch Kottmann in seinen früheren Versuchen bestätigen konnte, sichere Sterilität erzeugt und enzymatische Eiweisszersetzungen in der Leber viel stärker aufkommen lässt als andere antiseptische Zusätze, wie Toluol oder Chloroform. Dies ergab sich auch bei mehreren Impfcontrolen, die im Verlaufe dieser vorliegenden Arbeit verschiedentlich als Stichproben vorgenommen wurden.

Der Grad der autolytischen Zersetzungseinflüsse ergab sich aus der Zunahme des nach Ansäuerung durch Hitze nicht mehr coagulablen Stickstoffs, der in Folge dessen durch Filtration von den coagulablen Eiweisskörpern getrennt und durch Kjeldahlbestimmung quantitativ bestimmt werden konnte.

Auf diese Weise wurde ausser dem Gesammt-N und dem daneben schon frei vorhandenen nicht mehr coagulablen N (in der Folge kurz mit „Rest-N sofort“ bezeichnet), der bei Brutschranktemperatur abgeschiedene Rest-N nach 24, 48 oder 72 Stunden bestimmt.

Die absoluten Zahlen des Stickstoffes sind in allen Versuchen einheitlich auf 1 g Leber als Ausgangsmaterial berechnet, und darauf beziehen sich auch die angegebenen Mengen der direct zur Leber gesetzten Eisenzusätze.

Das Nähere über Art und Menge der direct oder indirect verwendeten Zusätze von Eisen und Arsen bei den verschiedenen Thierexperimenten ergiebt sich aus den folgenden Versuchsprotokollen, aus denen sich auch das Nöthige über die Leberbefunde ergiebt, welche vom menschlichen Sectionsmaterial stammen.

Die procentischen Zahlen, die den mehr oder weniger starken Verlauf der Autolyse sehr übersichtlich zum Ausdruck bringen, beziehen sich auf den jeweiligen Gesammt-N, der dabei mit 100 angesetzt wird.

---

1) Sämmtliche Untersuchungen wurden im Institut von Herrn Prof. Bürgi ausgeführt. Beiden Herren sei hiermit mein bester Dank ausgesprochen.

2) Kottmann, in Gemeinschaft mit Lidsky. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71.



Resultate bei directem Eisenzusatz zur Leber.

1. Versuch. Kaninchen.

Leberanalysen:

Gesammt-N 0,0168
Rest-N sofort . . . . 0,0025 = 14,8 pCt.
„ 3 Tage ohne Zusatz. . . . . . 0,0113 = 67,2 „
„ 3 „ mit Ferr. sulfur. 0,2 . . . 0,0157 = 93,4 „

Also deutliche Steigerung der Eiweissautolyse durch directen Eisenzusatz von 0,2 Ferr. sulfur.

2. Versuch. Kaninchen.

Leberanalysen:

Gesammt-N 0,0268
Rest-N sofort . . . . 0,0057 = 21,2 pCt.
„ 3 Tage . . . . 0,0130 = 48,5 „
„ 3 „ mit Ferr. sulfur. 0,1 . . . 0,0160 = 60,0 „

Auch bei directem Zusatz von 0,1 Ferr. sulfur. ist demnach die Eiweissautolyse deutlich gesteigert. Der grössere Gesammt-N im Vergleich zu Versuch 1 zeigt, dass diese Grösse bei verschiedenen Kaninchen beträchtlich variiren kann, ebenso wie die unbeeinflussten Werthe für sofortigen Rest-N und Rest-N nach 3 Tagen.

3. Versuch. Kaninchen.

Leberanalysen:

Gesammt-N 0,0193
Rest-N nach 24 Stunden ohne Zusatz . . . 0,0091 = 47,1 pCt.
„ „ 24 „ mit 0,05 Ferr. sulfur. 0,0110 = 56,9 „
„ „ 24 „ „ 0,2 „ „ 0,0130 = 67,8 „

Also auch deutliche Steigerung schon nach 24 Stunden. Dabei zeigt sich, dass bei vermehrter Eisenmenge auch ein grösserer Ausschlag der Autolyse stattfindet.

4. Versuch. Kaninchen.

Leberanalysen:

Gesammt-N 0,0184
Rest-N 2 Tage ohne Zusatz . . . . . 0,0098 = 53,2 pCt.
„ 2 „ mit Zusatz v. 0,025 Ferr. reduct. 0,0121 = 65,7 „
„ 2 „ „ „ „ 0,1 „ „ 0,0133 = 72,2 „

Auch bei Verwendung von Ferr. reduct. ist die gleiche eiweissautolysensteigernde Wirkung zu beobachten, so dass diese deshalb auf das Eisen und bei der Verwendung von Ferr. sulfur. nicht auf die Verbindung mit Schwefelsäure zurückzuführen ist.

Tabellarische Zusammenstellung der obigen Versuchsresultate.

Eisenpräparat	Zugesetzte Menge	Dauer der Einwirkung	Rest-N nach Fe-Zusatz in Procenten	Rest-N ohne Zusatz in Procenten
Ferr. sulfur.	0,05	24 Stunden	56,9	47,1
„ „	0,2	24 „	67,8	47,1
„ reduct.	0,025	48 „	65,7	53,2
„ „	0,1	48 „	72,2	53,2
„ sulfur.	0,1	72 „	60,0	48,5
„ „	0,2	72 „	93,4	67,2



Zusatz von Eisen hat demnach immer einen unverkennbaren autolysensteigernden Einfluss, für den neben möglichen fermentanregenden Einflüssen auch eine directe katalysatorische Wirkung auf die Eiweisskörper wahrscheinlich erscheint.

Da die Controlbestimmungen sich hier auf das gleiche Lebermaterial beziehen, sind die vergleichenden normalen Gegenüberstellungen ganz exacte.

Aus den mitgetheilten Zahlen ergeben sich auch die Schwankungen, denen der Gesammt-N- und Rest-N-Verlauf schon in der Norm bei verschiedenen Lebern unterworfen ist, welche Verhältnisse zur Beurtheilung der folgenden Resultate bei intravenösen und subcutanen Verabfolgungen von Eisen und Arsen zu berücksichtigen sind.

Hier sei noch erwähnt, dass sich der von uns festgelegte autolysenbeschleunigende Einfluss des Eisens in Analogie stellt zu den Erfahrungen, welche bei Autolysenstudien über colloidale Silber-, Gold- und Platinlösungen gemacht wurden, die abgesehen von dem andern Ausgangsmaterial auch den unsrigen ganz differente Zwecke verfolgten.

So zeigte Ascoli[1]), dass bei directem Zusatz zum Leberbrei von colloidalen Silber-, Gold- und Platinlösungen eine energische Beschleunigung der Leberautolyse auftrat, und dass in Uebereinstimmung damit bei subcutaner und intravenöser Zufuhr stabilisirter Silber- und Platinlösungen eine erhebliche Steigerung der Stickstoffausfuhr zur Beobachtung kam. Auch schon Galeotti und Todde[2]) fanden bei Verabfolgung der gleichen colloidalen Metalllösungen im Thierversuche Gewichtsabnahme und hochgradige Cellularatrophie.

Resultate bei intravenöser Eisenverabfolgung.

5. Versuch. Kaninchen.

Vom 15. bis 25. Juli bekommt das Versuchsthier 100 mg Natr. ferr. tartaric. intravenös injicirt und wird dann getödtet.

Leberanalysen:

Gesammt-N	0,0240	
Rest-N sofort	0,0053	= 22,0 pCt.
„ nach 2 Tagen	0,01902	= 79,1 „
„ „ 3 „	0,0213	= 88,7 „

Bei der vorherigen Eisenverabfolgung am lebenden Thier fällt die Vergleichscontrole der gleichen Leber ohne Eisenzusatz weg, so dass den erhaltenen Zahlen keine sich auf das gleiche Ausgangsmaterial beziehenden Controlzahlen ohne Zusatz entgegengehalten werden können. Bei Heranziehung der entsprechenden Normalzahlen aus den vorausgehenden Versuchen ergiebt sich aber mit evidenter Wahrscheinlichkeit, dass auch bei der intravenösen Verabfolgung von Eisen eine Steigerung der Eiweissautolyse zu Tage tritt. So wurde der procentische Rest Stickstoff ohne Zusatz gefunden:

nach 48 Stunden = 53,2 pCt.
„ 72 „ = 48,5 „ und 67,2 pCt.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 96 u. 659.
2) Galeotti und Todde, Lo sperimentale. 1902. p. 340.



Nach intravenöser Verabfolgung von Eisen aber
nach 48 Stunden = 79,1 pCt. und
„ 72 „ = 88,7 „

Also beträchtlich gesteigert, auch bei Zugrundelegung des höchst gefundenen Werthes von 67,2 pCt. nach der 3tägigen Autolyse.

Eine Gegenüberstellung der Zahlen, die nach intravenöser Eisenzufuhr erhalten wurden, mit den entsprechenden, nach directem Zusatz zum Leberbrei ergiebt die folgenden Befunde, die schon wegen des ganz verschiedenen Versuchsmodus und wegen der verschiedenen Dosen nicht direct verglichen werden können, immerhin aber eine auffallende Annäherung zeigen.

Procentischer Rest-N nach 2tägiger Autolyse:
bei directem Zusatz 65,7 und 72,2 pCt.
nach intravenöser Verabfolgung 79,1 „

procentischer Rest-N nach 3tägiger Autolyse:
bei directem Zusatz 60,0 und 93,4 pCt.
nach intravenöser Verabfolgung 88,7 „

Resultate bei subcutaner Eisenverabfolgung.

6. Versuch. Kaninchen.

Bekommt vom 1. bis 8. August 100 mg Natr. ferr. tartaric. subcutan und wird dann getödtet.

Leberanalysen:

Gesammt-N	0,0295	
Rest-N sofort	0,0052	= 17,6 pCt.
„ nach 2 Tagen	0,0181	= 61,3 „
„ „ 3 „	0,0243	= 82,3 „

Demnach ist auch bei subcutaner Zufuhr des Eisens eine vermehrte Eiweissautolyse zu beobachten mit 61,3 pCt. Rest-N nach 2 Tagen zu 53,2 pCt. (normales Verhalten) und 82,3 pCt. Rest-N nach 3 Tagen zu den normalen Vergleichszahlen von 48,5 und 67,2 pCt. Dabei steht der Autolyseneffect bei der subcutanen Zufuhr trotz der genau gleichen verabfolgten Eisenmenge hinter demjenigen bei den intravenösen Applikationen zurück im Verhältniss von 61,3 pCt. (subcutan) zu 79,1 pCt. (intravenös) und 82,3 pCt. (subcutan) zu 88,7 pCt. (intravenös).

Erst durch eine ganze Serie von solchen vergleichenden Bestimmungen könnte aber eruirt werden, ob dieses Verhalten ein gesetzmässiges ist, was sehr wohl möglich und sogar wahrscheinlich erscheint und welches Resultat dazu auffordern könnte, in gewissen klinischen Fällen auch eine intravenöse Eisentherapie zu versuchen, wozu hiermit die Anregung gemacht sei. Zu einer rationellen Begründung einer solchen müssten vorher aber auch noch die Vergleichswerthe für den Autolysenverlauf bei stomachaler Eisenverabfolgung im Thierexperimente erhoben werden, von denen in der vorliegenden Arbeit abgesehen wurde.

Es erschien nun interessant, die Eiweissautolyse der menschlichen Leber bei Zuständen von schwerer und perniciöser Anämie zu verfolgen,



weil hier durch den Zerfall der rothen Blutkörperchen in der Mehrzahl der Fälle eine abnorme Anhäufung von Eisen in Form der sog. Hämosiderosis in den verschiedenen Organen und zwar besonders stark ausgesprochen in der Leber vorkommt. Es finden sich hier mikroskopisch die feinen Eisenkörnchen in den peripheren Theilen der Läppchen. In den extremen Fällen überstieg der vermehrte, pathologische Eisengehalt der Leber die Normalzahl von 81,6 mg auf 100 g Trockensubstanz bezogen um mehr als das 20fache.

In solchen Fällen ist also das Experiment der vermehrten Eisenzufuhr schon als Folge des speciellen Krankheitsprocesses zu Stande gekommen und es versprach die Analyse der Autolyse werthvolle Resultate. Zur Beurtheilung der gefundenen Resultate musste noch möglichst normales menschliches Lebermaterial in gleicher Weise auf die Autolyse untersucht werden. Die folgende Controlanalyse mit den näheren Angaben wird zeigen, dass sich auch hierzu einwandfreie Gelegenheit darbot.

7. Versuch.

Schwere Anämie aus unbekannter Ursache (perniciöse Anämie).

Von dem Sectionsresultat sei erwähnt:

Hämosiderosis der Leber, Milz, Nieren. Herzdilatation mit Verfettung des Myocards. Leichter Milztumor. Rothes Knochenmark mit zahlreichen Normoblasten und Megaloblasten mit polychromatophilem Protoplasma, zahlreichen Myelocyten, meistens neutrophil und nur spärlich eosinophil.

Was noch den speciellen Befund der Leber anbetrifft, so ergab sich:

Leber sehr gross, mit leichtem Schnürlappen. Unter der Serosa zahlreiche kleine Blutungen. Schnittfläche grösstentheils sehr blass mit zahlreichen kleinen Blutungen. In der Peripherie der Acini die Blutungen in unregelmässiger Form. Die Peripherie gut transparent.

Mikroskopisch: Verfettung der Centra. Stellenweise auch kleine Nekrosen der Leberzellen, hingegen keine deutlichen Blutungen. In den Leberzellen ziemlich viel feinkörniges, braunes Pigment. An verschiedenen Stellen finden sich in den Capillaren rundliche und ovale grosse, einkernige Zellen mit rundem oder nur leicht gelapptem Kern (Myelocyten). Daneben auch polynucleäre Leukocyten in ziemlich grosser Zahl. Berlinerblaureaction positiv.

Die Autolyse der stark siderotischen Leber ergab das folgende Resultat (Section im November bei kalter Witterung ca. 12 Stunden nach dem Tode):

Gesammt-N	0,0136
Rest-N sofort	0,0046 = 34,5 pCt.
„ nach 2 Tagen	0,0114 = 83,8 „
„ „ 3 „	0,0133 = 97,7 „

Vor Besprechung der charakteristischen Resultate dieses Versuches sei die folgende Analyse über das Autolysenresultat bei einer in Bezug auf den Leberzustand normalen menschlichen Leiche mitgetheilt.

8. Versuch.

19jähriger gesunder Mann, der durch einen Unfall das Leben einbüsste. Die Section ergab: Speerverletzung mit Gehirnzertrümmerung (oberer Theil des linken Parietallappens und medial hinter dem Balkenende rechts).

Leberanalyse:

Gesammt-N	0,0253	
Rest-N sofort	0,0055 =	21,7 pCt.
„ nach 2 Tagen	0,0126 =	49,8 „
„ „ 3 „	0,0140 =	55,3 „

Die Zahlen bieten für sich bedeutendes Interesse, weil sie infolge ihrer Provenienz von einem verunglückten, aber sonst gesunden jungen Manne erwünschten und werthvollen Einblick in den Gang der normalen autolytischen Vorgänge in der Leber verschaffen. Im Vergleich zu diesen normalen Zahlen ergeben sich bei der perniciösen Anämie auffallende Differenzen.

Gegenüberstellung der Resultate.

	Normaler Fall:	Anaemia gravis:
Gesammt-N	0,0253	0,0136
Rest-N sofort	21,7 pCt.	34,5 pCt.
„ nach 2 Tagen .	49,8 „	83,8 „
„ „ 3 „ .	55,3 „	97,7 „

Die anämische Leber zeigt demnach zunächst eine bedeutende Verminderung des gesammten Stickstoffgehaltes und diese muss, wofür die weitern Zahlen sprechen, durch eine pathologisch gesteigerte Eiweissautolyse zu Stande gekommen sein. Schon der sofort bestimmte Reststickstoff zeigt eine Steigerung. Nach 2tägiger Autolyse ist diese im Vergleich zu der normalen Controlzahl ausserordentlich ausgesprochen und nach 3tägiger Einwirkung ist der gesammte Stickstoffgehalt bis auf einen kleinen Rest in nicht mehr coagulablen N umgewandelt. Diese Ausschläge sind so bedeutend, dass sie zweifellos jenseits der Fehlergrenze liegen, die in individuellen Verschiedenheiten des autolytischen Vermögens der Leber und auch zum Theil darin gelegen sein können dass beim Menschen die zeitliche Entnahme der Leber nach dem Tode nicht ganz genau übereinstimmend oder unmittelbar nach dem Tode erfolgen kann.

9. Versuch.

Das Lebermaterial bei diesem Versuche stammt von einer typischen perniciösen Anämie.

Gestorben am 16. Januar 1910, 8 Uhr 50 Minuten Vormittags.

Sektion am 16. Januar 1910, 10 Uhr Vormittags.

Hämoglobingehalt vor dem Tode 20 pCt., Norm dazu 80 pCt. Rothe Blutzellen 1 Million. Hämoglobinquotient 1,2 pCt. Circa 2500 Leukocyten. Poikilocytose. Spärliche Normo- und Megaloblasten.

Aus dem Sectionsbefund sei erwähnt:

Hämosiderosis der Leber, Milz, Nieren, Hoden. Leichte Verfettung des Myocards, centrale Verfettung der Leber. Braune Pigmentirung der Magen- und Darmmusculatur. Blutungen im Epicard, sowie in Magen-, Blasenschleimhaut und Retina. Pachymeningitis haemorrhagica interna. Hydropericard und Ascites. Rothes Knochenmark. Lungenödem.



Leberanalysen:

Durch ein technisches Missgeschick gingen leider die Kjeldahlbestimmungen für den Gesammt-N und Rest-N sofort verloren.

Rest-N nach 2 Tagen = 0,0142
" " 3 " = 0,0162

Die procentische Berechnung des Rest-N nach 2 und 3 Tagen kann wegen der mangelnden Zahl für den Gesammt-N nicht mehr vorgenommen werden. Unter Zugrundelegung der wahrscheinlichen Annahme, dass auch hier der Gesammt-N beträchtlich unter den Normalwerth von 0,0253 gesunken war, ergiebt sich auch hier eine Steigerung der Eiweissautolyse bei der siderotischen Leber. Die absoluten Zahlen für den Rest-N nach 2 und 3 Tagen (0,0142 und 0,0162) stehen in guter Uebereinstimmung mit den Zahlen der ersten Anämie im 7. Versuch (0,0114 und 0,0133). Sie übersteigen, absolut genommen, diese Werthe, und es ergeben die Zahlen, dass ihr zugehöriger Werth für den Gesammt-N nothwendigerweise grösser sein muss als dort.

In Anlehnung an diese interessanten Befunde einer gesteigerten Eiweissautolyse in den siderotischen Organen sei hier darauf hingewiesen, dass darin nach den von Kottmann vertretenen Ansichten über die Beziehungen von Hämoglobinbildung und specifischer Eisenwirkung (reichliche Abspaltung der Eiweisscomponente des Hämoglobins, die auch genügend Eisencomplexe für die Hämoglobinsynthese vorfindet, vgl. die diesbezügliche I. Mittheilung im Corresp.-Blatt f. Schweizer Aerzte, 1910, No. 34) das Postulat enthalten ist, dass bei der perniciösen Anämie eine relativ gute Hämoglobinbildung gewährleistet sein muss. Für das thatsächliche Bestehen einer solchen sprechen nun, wie hier hervorgehoben sei, die charakteristischen hohen Hämoglobinquotienten bei der perniciösen Anämie, und ganz besonders die Fähigkeit, welche trotz dem schweren Allgemeinzustand erhalten ist, ganze Bezirke von gelbem in rothes Mark umzuwandeln. Diese gute Färbung der wuchernden Knochenelemente zeigt auf's sinnfälligste, dass hier eine beträchtliche Leistungsfähigkeit der Hämoglobinproduction vorhanden sein muss, weil sie die nothwendige Vorbedingung dazu darstellt.

Bevor ich zu den Arsenikversuchen übergehe, sei hier noch erwähnt, dass ich auch versuchen wollte, den Autolysenverlauf bei eisenarm aufgezogenen Kaninchen im Vergleich zu normal gefütterten Controlthieren des gleichen Wurfes zu eruiren in der Erwartung, bei der ersten Versuchsanordnung eine abgeschwächte Proteolyse constatiren zu können. Leider missglückten 2 Versuchsserien, um im Gegensatz zu der Siderosis eine experimentelle „Asiderosis“ zu erzeugen, wahrscheinlich deswegen, weil die Thiere zu jung der eisenarmen ausschliesslichen Milchdiät ausgesetzt wurden. Sie gingen immer nach kurzer Zeit zu Grunde und wurden, weil nicht genügend klare Versuchsbedingungen geschafft werden konnten, nicht zur Analyse verwerthet. Von weiteren Versuchsreihen wurde dann Abstand genommen, zumal die oben citirten verschieden variirten Experimente immer zu dem principiell gleichen, eindeutigen Resultat geführt hatten.



Arsenik- und Eiweissautolyse.

Hess und Saxl[1]) kamen bei ihren Untersuchungen über die Einwirkung des Arseniks auf die Autolyse zu dem Resultat, dass der arsenigen Säure eine specifisch hemmende Wirkung auf die autolytische Zellfunction zuerkannt werden muss. Die Untersuchungen wurden an Kaninchenlebern vorgenommen nach directem Zusatz von 5 ccm einer $1^1/_2$ proc. Aufschwemmung von arseniger Säure zu 10 g Leber. Die Hemmung zeigte sich am lebhaftesten in den ersten Stadien, nahm später ab und war gegen das Ende überhaupt nicht mehr erkennbar.

So fanden diese Autoren z. B.:

Nach 1 tägiger Autolyse	ohne Zusatz	0,0361	(und zwar auf 10 g bezogen)
	mit As . . .	0,0287	
„ $1^1/_2$ „ „	ohne Zusatz	0,0778	
	mit As . . .	0,0479	
„ 6 „ „	ohne Zusatz	0,0776	
	mit As . . .	0,0750	

Dabei ergab sich, dass diese Wirkung eine specifische, nur für die autolytischen Zellfunctionen geltende war, weil bei Zusatz der arsenigen Säure auf andere eiweissabbauende Fermente wie Pepsin, Trypsin, Erepsin kein hemmender Einfluss auftrat. In diesem Zusammenhang erinnern Hess und Saxl daran, dass von einigen Autoren dem Arsen auch eine eiweisssparende Wirkung zugeschrieben wird und weisen darauf hin, dass zwischen dem autolysenhemmenden Einfluss des Arsens und seinem Einfluss auf das Wachsthum maligner Tumoren vielleicht ursächliche Beziehungen bestehen.

Wir untersuchten nun zunächst, ob sich der hemmende Einfluss des Arseniks in kleinen „therapeutischen“ Dosen, und zwar nach Verabfolgung beim lebenden Thier, auch bei einer gleichzeitigen Combination mit Eisen constatiren liess.

Resultat bei combinirter intravenöser Verabfolgung von Eisen und Arsenik.

10. Versuch. Kaninchen.

Erhielt vom 10. bis 19. December 1910 intravenös im Ganzen 0,1 Ferrum natr. tartaric. plus 0,0020 Acidum arsenicos. Am 19. December 1910 getödtet.

Leberanalyse:

Gesammt-N	0,0253	
Rest-N sofort	0,0046	= 18,1 pCt.
„ nach 2 Tagen	0,0157	= 62,0 „
„ „ 3 „	0,0171	= 67,5 „

Die Gegenüberstellung dieser Resultate zu den Versuchsergebnissen bei Verwendung der genau gleichen Dosis Eisen, aber ohne Arsen, ergiebt, dass bei der combinirten Eisen-Arsenikbehandlung keine summirte oder potenzirte Verstärkung zu verzeichnen ist, sondern in Bezug zu den

1) Hess und Saxl, Diese Zeitschr. 1909. Bd. 5. S. 89—93.



Ausschlägen bei alleiniger Eisenverabfolgung eine deutliche Abschwächung des gesammten Autolyseneffectes.

	Bei ausschliesslicher Verabfolgung von 0,1 Natr. ferr. tartaric.	Bei Verwendung von 0,1 Ferr. natr. tartaric. plus 0,0020 Acid. arsenic.
Gesammt-N	0,0240	0,0253
Rest-N sofort	22,0 pCt.	18,1 pCt.
„ nach 2 Tagen . . .	79,1 „	62,0 „
„ „ 3 „ . . .	88,7 „	67,5 „

Dabei ist nun aber keineswegs gesagt, dass durch den Arsenik die beschleunigende Wirkung des Eisens aufgehoben wird, sondern, da Eisen und Arsenik in kleinen Dosen in ihren speciellen autolytischen Angriffs- und Wirkungsmodi specifische Differenzen aufweisen, kommt die Reduction des Gesammtresultates dadurch zu Stande, dass andere Gruppen des Eiweissmoleküles durch den Arsenik in ihrem normalen Autolysenverlauf gehemmt werden. Es wären zum Mindesten also 3 Factoren im Spiele, die auf das gesammte Schlussresultat bei der combinirten Eisen- und Arsenikautolyse bestimmend einwirken würden, und zwar:

1. Der Autolysenfactor, welcher die normale Autolyse gewährleistet,
2. der diesem entgegengesetzt verlaufende hemmende Arsenikfactor,
3. der beschleunigende Eisenfactor mit specifischen, örtlich differirenden Verankerungs- und Einwirkungsgruppen.

Im Gesammtresultat der Autolyse, das uns zur Beurtheilung unserer Versuche einzig zur Verfügung steht, kann bei dem angeführten Combinationsversuch die beschleunigende Eisenfactorautolyse sehr wohl zur Geltung kommen, aber durch den Einfluss des zweiten Arsenfactors maskirt sein, unter Umständen sogar auch übercompensirt werden.

Diese Ueberlegungen über den separirt zur Geltung kommenden, in der Wirkung gegensätzlich verlaufenden Modus der Arsenik- und Eisenautolyse sind von besonderer Wichtigkeit zum Verständniss gewisser therapeutischer Resultate, die bei combinirter Eisen- und Arseniktherapie, speciell bei der Chlorose, immer wieder erzielt worden sind.

Aus der zusammenfassenden Darstellung v. Noorden's in seiner grundlegenden Monographie über die Chlorose ergiebt sich zunächst, dass die älteren Autoren über den Werth der ausschliesslichen Arsenbehandlung bei der Chlorose getheilter Ansicht waren. Den Autoren, welche ein günstiges Urtheil fällten, standen ebensoviele Ansichten gegenüber, dass das Arsen bei der Chlorose ohne Erfolg oder direct ungünstig wirke. Besonders beachtenswerth sind zur Stütze des absprechenden Urtheils die eingehenden Beobachtungen Stockmann's[1]) unter Verfolgung der Hämoglobin- und Blutkörperchenzahlen bei 4 Fällen.

Es sei hier Gelegenheit genommen, darauf hinzuweisen, dass bei der Beurtheilung an der Hand von exacten Hämoglobin- und Blutkörperchenanalysen in Betracht zu ziehen ist, dass alle diese procentischen Er-

1) Lancet 1893. p. 352 und 402.



hebungen nur scheinbar besonders exacte Aufschlüsse geben, weil sie der absoluten Blutmenge und ihren Schwankungen keine Rechnung tragen. Deshalb sind trotz gegentheiliger Betonung gerade neuerer Arbeiten auf diesem Gebiete die Methoden der procentischen Hämoglobin- und Blutkörperchenbestimmung nicht im Stande, ganz feine Differenzen des therapeutischen Effectes aufzudecken.

v. Noorden selbst lobt die ausschliessliche Arsentherapie in einzelnen Fällen. Immerhin empfiehlt er, da diese ihn doch manchmal im Stiche liess, in allererster Linie die Eisen-Arsencombinationstherapie, die von ihm selbst auch in den Jahren vor seiner Publication fast ausschliesslich Verwendung fand. Sie ist durch zahllose Erfolge längst festes Gut der Aerzte geworden, und hat auch neuerdings durch Zwetkoff[1]) und Seiler[2]) weitere klinisch-experimentelle Begründung erfahren. Speciell stellten Zwetkoff und Seiler in Uebereinstimmung zu älteren Autoren fest, dass mit Arsenik für sich allein keine Heilwirkung bei der Chlorose zu erzielen ist, sowie dass in der ersten Behandlungswoche kein Unterschied besteht zwischen ausschliesslicher Eisen- und einer mit Arsen combinirten Behandlung, sondern dass der therapeutische Vorsprung der Eisen-Arsenbehandlung erst in der zweiten und dritten Woche zu Tage tritt.

Nach den Ansichten Kottmann's über das Wesen der Chlorose und speciell auch über die specifische Wirkungsart des Eisens auf Grund unserer obigen unzweideutigen Befunde der Eisenautolyse versteht sich in ungekünstelter Weise, dass Arsen allein keine Wirkung haben kann, und bei einer Combinationstherapie mit Eisen eine Hämoglobinvermehrung und Eisenanreicherung der Zellen erst dann zum Ausdruck kommen kann, wenn durch die Eisenwirkung, und nur durch diese, der chlorotische Circulus vitiosus durchbrochen wird. Erst dann ist der Bann gelöst und der Weg für eine ergänzende Arsentherapie geöffnet. Indem ich für alle näheren Ausführungen darüber auf die Arbeit Kottmann's[3]) verweisen muss, seien hier, um den Zusammenhang nicht ganz zu zerreissen, nur einige Punkte daraus herausgegriffen.

Das Wesen der Chlorose ist nach Kottmann auf's engste verknüpft mit speciellen proteolytischen Insufficienzerscheinungen, denen zu Folge zum Schaden des Eisenbestandes der Zelle sowie der Hämoglobinbildung zu wenig Eisenfänger gebildet werden.

Die proteolytische Insufficienz, die Kottmann durch den hemmenden Einfluss von Chloroseserum auf die Eiweissautolyse nachweisen konnte, und auch aus den vermehrten Fibrin- resp. Fibrinogenbefunden und den Beobachtungen über theilweise sehr auffallende Stickstoffretentionen bei Chlorosefällen ableitet, muss mit der inneren Ovarialsecretion, welche auch schon von v. Noorden in den Mittelpunkt der Chlorose gestellt wurde, in Zusammenhang stehen, resp. mit der damit causal verbundenen Pubertätsentwicklung. In diesem Entwicklungsstadium wird der Organismus für die Entwicklung der Geschlechtsorgane und secundären

1) Zwetkoff, Diese Zeitschr. Bd. 9. S. 1.
2) Seiler, Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 29.
3) Corresp.-Blatt f. Schweizer Aerzte. 1910.



Geschlechtscharaktere sowie des Entwicklungsabschlusses auch anderer Organe plötzlich in ein Stadium des assimilatorischen Stoffansatzes umgestimmt, welches eben unter anderen Veränderungen des Stoffwechsels durch eine Abschwächung der Proteolyse gewährleistet wird. In dieser kritischen Periode kommt es nach Kottmann dann dadurch leicht zu einer Eisen- und Hämoglobinverarmung, dass in Folge der proteolytischen Abschwächung auch weniger Eisenfänger gebildet werden, welche zudem noch in den wachsenden Bezirken, welche mit Avidität ihren Eiweissbedarf an sich reissen, von der Hämoglobinsynthese abgelenkt werden. Eine leichte, vorübergehende Hämoglobinverarmung wäre demnach als ein physiologischer Zustand in der weiblichen Pubertätsperiode aufzufassen, dessen pathologische Steigerung, die bei den gegebenen Verhältnissen leicht eintreten kann, erst die manifeste Chlorose zur Folge hätte. Dazwischen ergeben sich dann von selbst die verschiedenen Uebergänge und namentlich auch die abortiven Formen mit annähernd normalem Befund (Laache), und solche, in denen schon der gestörte Eiweissstoffwechsel mit ungenügender Eisenversorgung der Zellen, ohne Beeinträchtigung der Hämoglobinbildung, zu einzelnen chlorotischen Krankheitssymptomen Veranlassung geben kann.

Solche klinische Beobachtungen sind neuerdings wiederholt von Morawitz mitgetheilt worden.

Was die therapeutische Eisenwirkung anbetrifft, so verwerthet Kottmann in erster Linie die von uns oben sichergestellten katalysatorischen Eisenwirkungen. Diese waren so constant und unzweideutig ausgesprochen, dass es berechtigt und sogar nothwendig erscheint, ihnen eine Rolle bei der Eisentherapie zuzuerkennen. Auf dieser Basis versteht sich die Eisentherapie speciell bei der Chlorose plausibel und ungekünstelt darin, dass durch die specielle proteolytische Eisenwirkung in erster Linie die Bildung der Eisenfänger erzwungen wird. Erst dann kann die assimilatorische Eisenverwerthung stattfinden, wobei grössere Eisendosen wieder von Vortheil sind, weil inzwischen der chlorotische Organismus an Eisen verarmt ist und ein Deficit zu decken hat. Dabei ist es gerade durch die zahllosen Erfahrungen, dass das Eisen nie durch andere ähnlich katalysatorisch wirkende Substanzen verdrängt werden konnte, wahrscheinlich gemacht, dass der gleiche Eisencomplex, der die Abspaltung verursacht, auch direct zur Hämoglobinsynthese benutzt werden kann.

Dem chlorotischen Organismus mangelt demnach also in erster Linie die Möglichkeit, das Eisen für den Bestand seiner Zellen und für die Hämoglobinbildung zu verwerthen. Die Wiederherstellung dieser Function wird nach unseren Erörterungen bei einer combinirten Eisen-Arsentherapie zunächst nur durch das Eisen eingeleitet, und Arsen allein muss im Hinblick auf seine dem Eisen entgegengesetzten autolytischen Einwirkungen in diesem, den therapeutischen Umschwung einleitenden Stadium unwirksam oder, wie beobachtet, contraindicirt sein. Im 2. Stadium dagegen, wenn der Circulus vitiosus mit der Eisenassimilation für die Zellen und Hämoglobinbildung durchbrochen ist, kann nach den klinischen Beobachtungen auch der Arsenik von Vortheil sein, wobei neben andern wenig geklärten Einflüssen im Zusammenhang mit seinen retardirenden



Autolyseneinflüssen besonders seine eiweisssparende Wirkung für Assimilationsprocesse bei der Blutkörperchenregeneration speciell in Betracht fallen dürfte. Dadurch versteht sich die Beschleunigung der Heilung bei Zusatz von Arsen, welche, von der Zeit abgesehen, in den meisten Fällen sicher aber auch durch Eisen allein erreicht wird.

Diese Erhebungen führen also zu dem Resultat, dass Arsen- und Eisenwirkung sich nicht gleichsinnig addiren oder potenziren, weil ihre specielle pharmakologische Wirkungsart keine gleichsinnige ist, keine pharmakologische Gruppenreaction darbietet und keine gleichsinnige functionelle Zellenveränderungen bewirkt. Es resultirt hier der therapeutische Gesammteffekt aus zwei getrennten und unabhängigen pharmakologischen Wirkungen.

Gerade für Arsen in therapeutischen Dosen und Eisen wäre demnach das Bürgi'sche Gesetz nicht in Anwendung zu bringen, welches dieser Autor für viele Arzneigruppen in seinen bahnbrechenden Untersuchungen klargestellt hat. Unter dem Einfluss dieser lag es natürlich nur zu nahe, dass im Sinne und auf dem Boden der Bürgi'schen Feststellungen auch die combinirte Eisen-Arsentherapie als Sensibilisirung einer relativ unwirksamen Substanz (Arsen) durch Combination mit einer wirksamen Substanz (Eisen) aufgefasst wurde. Vergleiche dazu die diesbezügliche Auffassung von Zwetkoff und Seiler, l. c.

Zum Schlusse wurden noch Versuche angestellt, in welcher Weise grosse toxische Arsenikdosen die Eiweissautolyse beeinflussen.

Während, wie vielfach sichergestellt ist, Arsenik in sehr kleinen, den therapeutischen Dosen entsprechenden Mengen eine Retention in der Stickstoffbilanz bewirkt und zum Ansatz von Eiweiss führt (daneben gleichzeitig auch zur reichlichen Fettentwicklung), und so durch das Ueberwiegen der Assimilationsvorgänge den Stoffansatz befördert, erzeugen grössere Arsendosen eine entgegengesetzte Wirkung. Es tritt unter gesteigertem Zerfall von Gewebselementen, die zu functionellen Hemmungen in den Organen führen, laut den Stickstoffbilanzen eine Erhöhung des Eiweisszerfalles auf.

In Uebereinstimmung dazu ist es interessant, dass auch die Eiweissautolyse, im Gegensatz zu kleinen Arsenikmengen, durch toxische Dosen ausserordentlich gesteigert wird, wozu als Beleg aus den verschiedenen Beobachtungen nur die folgenden Beispiele angeführt werden sollen.

Autolysenresultate bei grossen toxischen Arsenikdosen.

Vorversuche an Kaninchen über letal-toxische Dosen ergaben, dass z. B. in einem Versuche, in dem pro Tag intravenös 0,01 Acid. arsenic. verabfolgt wurde, der Tod an Arsenvergiftung am 3. Tage eintrat.

Ein anderes Kaninchen, dem vom 4. bis 9. Februar 1910 täglich 0,005 Acid. arsenic. intravenös gegeben wurde, starb unter andauernden Diarrhöen in der Nacht vom 14. auf den 15. Februar 1910.

11. Versuch. Kaninchen.

Bekam vom 28. October bis 1. November 1910 täglich 0,005 Acidum arsenicos. **subcutan.** Gewicht am 28. October 1910 2100 g, am 31. Oktober nur noch 1800 g. Fortwährend starke Diarrhöen. Am 1. November getödtet.



Leberanalyse:

Gesammt-N	0,0125
Rest-N sofort	0,0034 = **27,1** pCt.
„ 2 Tage	0,0124 = **99,1** „

Im Vergleich zur mittleren Normalzahl für den Rest-N sofort, die sich auf 18,0 pCt. beläuft, bedeutet schon das Ergebniss des sofort erhobenen Rest-N eine ausserordentliche Steigerung des autolytischen Vermögens, die so gross ist, dass nach 48 Stunden der gesammte Stickstoff so zu sagen vollständig umgewandelt ist.

12. Versuch. Kaninchen.

Bekommt vom 22. November bis 5. December 1910 täglich 0,0025 Acidum arsenicos., nur am 5. December 2 mal 0,0025, im Ganzen 0,040 g. Gewicht am 22. November 1750 g, am 5. December 1720 g. Am 5. December 1910 getödtet.

Leberanalyse:

Gesammt-N	0,0227
Rest-N nach 2 Tagen	0,0136 = 59,9 pCt.
„ „ 3 „	0,0158 = 69,6 „

Im schönen Einklang mit der constatirten leichten Gewichtsabnahme ergibt sich aus diesem Versuch auch in Bezug auf den Autolyseneffect des Arseniks eine leichte Beschleunigung. Es erhellt dies am besten eine Gegenüberstellung mit unseren normalen Befunden.

	Normale Vergleichszahlen:	Zahlen des obigen Versuches:
Rest-N 2 Tage	53,2 pCt.	59,9 pCt.
„ 3 „ (Mittelzahl)	57,8 „	69,6 „

Besonderes Interesse verdient noch die angewandte Dosis, die an der Grenze des Umschlages der autolytischen Arsenwirkung stehen dürfte. Im Vergleich zu der wirksam retardirenden Dosis im 10. Versuch (2 mg in 10 Tagen) und namentlich zu den rasch letal wirkenden Dosen, denen sie sich nähert, muss sie als eine abnorm grosse, nicht „therapeutische“ bezeichnet werden.

Bei einer weiteren Ausarbeitung des Themas käme die Prüfung auch anderer Arsenpräparate in Betracht, besonders das Ehrlich'sche Salvarsan mit seinen relativ sehr grossen therapeutischen Arsen-Dosen. Das Verhalten der Autolyse bietet hier besonderes Interesse in Bezug zu der raschen Einschmelzung des pathologischen Gewebes nach der Spirillenabtödtung, sowie wegen der anscheinenden Unbekömmlichkeit dieses Präparates, im Gegensatz zu der üblichen Arsentherapie bei Fällen von perniciöser Anämie, ausgenommen natürlich schwere Anämieform auf luetischer Basis. So berichtete Leede[1]) vor Kurzem über 5 Fälle echter Biermer'scher perniciöser Anämie ohne jede erkennbare Aetiologie, die durch intramusculäre und intravenöse „606“-Injection offensichtlich ungünstig beeinflusst wurden, so dass bei 4 Fällen der ungünstige Ausgang beschleunigt worden war.

Vielleicht ergiebt sich später noch Gelegenheit, über Autolysenbeeinflussungen durch Salvarsan und andere organische Arsenverbindungen zu berichten.

1) Leede, Münchener med. Wochenschr. 1911. No. 22. S. 1184.



XXV.

Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Kiel
(Prof. Dr. H. Lüthje).

Untersuchungen zur Organfunction des Bindegewebes.[1]

I. Mittheilung:

Die Elasticitätsfunction des Bindegewebes und die intravitale Messung ihrer Störungen.

Von

Priv.-Doc. Dr. **H. Schade,**
Vorsteher der physico-chemischen Abtheilung der Klinik.

(Hierzu Tafel III und 5 Abbildungen im Text.)

Nachdem sich mir bei der Bearbeitung der Sedimentirungsvorgänge und steinbildenden Processe in den Körperflüssigkeiten die erst jüngst zur eigentlichen Wissenschaft emporgewachsene Colloidchemie als wichtige Pfadweiserin bewährt hat, ist es mein Ziel gewesen, die colloidchemische Arbeitsmethodik für die Untersuchung einer bislang weniger beachteten, mir dennoch recht wichtig erscheinenden Gewebsart, des Bindegewebes, heranzuziehen. Wenn auch beim Uebergang vom Experimentiren mit Se- und Excreten zu der Behandlung dieses complexen lebenden Gewebes sich mit Nothwendigkeit der Unterschied ergiebt, dass für das belebte Gewebe nichts weniger als ein restloses Sicheinfügen unter die colloidchemischen Gesetzmässigkeiten erwartet werden darf, so ist mir doch gerade das Bindegewebe als geeignetstes Object für einen Versuch der Uebertragung der Colloidchemie in den Bereich des „Vitalen" erschienen. Denn im Bindegewebe überwiegt an Masse bei Weitem die colloide Intercellularsubstanz die spärlich eingestreuten Zellen. Wir haben eine Gewebsart vor uns, die in strengem Sinne nur in den räumlich ganz zurücktretenden Protoplasmainseln der Zellleiber als belebt zu betrachten ist, deren Hauptmasse — trotz ihrer nicht bestrittenen Abhängigkeit von jenen Zellen und trotz ihrer engen Beziehungen zu den Circulationsorganen des Blutes und der Lymphe — für physicochemische, besonders colloidchemische Untersuchungen im Vergleich zur Masse anderer Organe die geringste Gefahr der Modificirung durch „vitale" Einflüsse bietet.

Diese erste Mittheilung soll die Messung der normalen Elasticität des Bindegewebes und die Feststellung ihrer pathologischen Anomalien zum Gegenstand haben.

1) Vergl. u. a. Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 1 u. 2 (Zur Entstehung der Harnsteine), ferner diese Zeitschr. Bd. 8 (Zur Genese der Gallensteine) und Münch. med. Wochenschr. 1911. No. 14 (Allgemeine Gesetzmässigkeiten betreffs der steinbildenden Processe im Körper).



Um eindeutig über die elastischen Eigenschaften des Bindegewebes abhandeln zu können, ist zunächst eine Verständigung über den auffallender Weise zur Zeit keineswegs einheitlichen Begriff der Elasticität erforderlich. Die theoretische Physik giebt die folgende Definition: „Elasticität ist die in einem Körper durch Zwang wachgerufene innere Kraft“ [Auerbach[1]] oder etwas ausführlicher: „Elasticität ist diejenige Eigenschaft eines Körpers, auf Grund deren er befähigt ist, äusseren Kräften, die seinen natürlichen Zustand verändern, innere Kräfte entgegen zu setzen, die die Wiederherstellung des natürlichen Zustandes oder wenigstens eine Annäherung an ihn erstreben“ [Wüllner und Wand[2]]. Nach diesen Definitionen wächst der Grad der Elasticität mit der Zunahme der Kräfte, die sich der Deformirung entgegensetzen und diese auszugleichen streben. Man muss somit der elfenbeinernen Billardkugel eine sehr grosse Elasticität, dem ungleich leichter nachgebenden Gummi dagegen nur einen geringen Elasticitätsgrad zuschreiben. Diese — den Nichtfachmann zweifellos befremdende — Bezeichnungsweise ist thatsächlich in der Physik allgemein durchgeführt. Um ein Maass der Elasticität zu gewinnen, dient dabei der Elasticitätsmodul E. Man erhält den Werth E für Zug- und Druckwirkungen, indem man die einwirkende Belastung (σ) durch die bei der Deformirung auftretende Längeneinheitsänderung des elastischen Körpers (α) dividirt. E_Z resp. $E_D = \frac{\sigma}{\alpha}$. Da hierbei die Belastung σ gleich dem Quotienten aus dem einwirkenden Gewicht (P) und dem Querschnitt des elastischen Körpers (q) ist und die Längeneinheitsänderung α dem Quotienten aus der eintretenden Verlängerung (λ) und der ursprünglichen Länge (l) entspricht, so ist es leicht, den Elasticitätsmodul aus den im Experiment gegebenen Daten zu berechnen: E_Z resp. $E_D = \frac{P \cdot l}{q \cdot \lambda}$ Nach dieser Methode sind an exstirpirten Gewebstücken von einer Reihe Autoren Messungen vorgenommen. Ich begnüge mich, eine Tabelle von H. Triepel[3]) anzuführen:

Gewebe	E_Z
Glatte Musculatur	0,002— 0,001
Quergestreifte Musculatur	0,001— 0,1
Gelbes (= elastisches) Bindegewebe .	0,02 — 0,1
Hyaliner Knorpel	0,9 — 1,0
Collagenes Bindegewebe	25,0 —100,0
Knochengewebe	2000

Wenn man diese Zahlen miteinander vergleicht, so ergiebt sich, dass der Elasticitätsmodul und damit auch der Grad der Elasticität mit steigender Festigkeit anwächst. Wir kommen unter consequenter Benutzung der vorausgeschickten Definition für Elasticität zu dem Ergebniss, dass das Knochengewebe bei Weitem die grösste Elasticität besitzt und dass dem gegenüber die Bindegewebsarten, selbst das sogenannte „elastische

1) Vergl. Winkelmann, Handbuch der Physik. 1908. II. Aufl. I. Bd. (Auerbach).

2) Citirt nach H. Triepel, Einführung in die physikalische Anatomie. Wiesbaden 1912. S. 13.

3) H. Triepel, l. c. S. 163.



Bindegewebe", nur in ganz verschwindend geringem Grade mit Elasticität ausgestattet sind. Es liegt auf der Hand und ist auch bereits von fast allen früheren Untersuchern (W. Hiss, H. Triepel u. a.) trotz Acceptirung dieses Formulirungsmodus betont worden, dass jene Begriffsformung dem zuwiderläuft, was nach Ausweis des allgemeinen Sprachgebrauchs unter Elasticität verstanden wird. Die hier berührte Schwierigkeit hat sich nun auch sonst in der Praxis, besonders in der Technik sehr fühlbar gemacht. Es scheint aber jetzt, dass die technischen Wissenschaften einen glücklichen Ausweg gefunden haben. So definiert C. Bach diesen Begriff in seinem Lehrbuch „Elasticität und Festigkeit"[1]) in bewusstem Gegensatz zur früheren Art wie folgt: „Die jedem Körper innewohnende Eigenschaft, unter Einwirkung äusserer Kräfte eine Aenderung seiner Gestalt zu erleiden und mit dem Aufhören dieser Einwirkung die erlittene Formveränderung mehr oder minder vollständig wieder zu verlieren, wird mit Elasticität bezeichnet." Dabei ist der Elasticitätscoefficient „diejenige Zahl, welche angiebt, um welche Strecke sich ein Stab von der Länge 1 bei einer Belastung von 1 kg auf die Flächeneinheit (qcm) dehnt". Diese Definition hat den grossen Vorzug, dass bei ihr die Folgerungen unserm Sprachgefühl conform gehen; zudem gestattet sie gleichzeitig die sämmtlichen Vorteile der obigen physikalisch-mathematischen Begriffsformulirung, indem der neu gewonnene Bach'sche Elasticitätscoefficient (α) nichts anderes als den reciproken Werth des physikalisch üblichen Elasticitätsmoduls E darstellt: $\alpha = \frac{1}{E} = \frac{q \cdot \lambda}{P \cdot l}$. Ich werde daher im Folgenden mich lediglich des zuletzt definirten, in der Praxis bewährten Begriffes der Elasticität bedienen. Für die vorliegende Arbeit ist somit „Elasticität" mit „federnd-reversibler Nachgiebigkeit" zu interpretiren, während der physikalische Begriff der Elasticität mit dem reciproken Werth dieser Nachgiebigkeit, d. h. mit „elastischem Widerstand" bezeichnet werden soll.

Der heutige Stand unserer Kenntnisse von der normalen Elasticität des Bindegewebes.

Da man in unserer Zeit die elastischen Eigenschaften des Bindegewebes nur einer geringen Beachtung zu würdigen pflegt, sei hier in Kürze an die wichtigsten Ergebnisse der bisherigen, z. Th. bereits älteren Arbeiten dieses Themas erinnert.

Unter den verschiedenen Arten des Bindegewebes dominirt beim Menschen weitaus das fibrilläre Bindegewebe, welches durch eine hochgradige Differencirung seiner Intercellularmasse zu collagenen Fasern charakterisirt ist und daneben je nach dem Ort des Vorkommens mehr oder weniger mit elastischen Fasern oder mit Fettzellen sich durchsetzt zeigt. Dieses Bindegewebe, besonders in der Form der lockeren Fügung seiner Fasern, hat im Organismus die grösste Verbreitung. „Kein Organ besteht ohne solches. Es verbindet und trennt die einzelnen Organe, füllt als interstitielles Bindegewebe die Lücken zwischen den einzelnen Organen

1) C. Bach, Elasticität und Festigkeit. Berlin 1894. II. Aufl. S. 11 und 3.



aus und bildet überall die Begleiterin der Blutbahnen sowie mit seinen spaltförmigen Durchbrechungen die Anfänge der Bahnen des Lymphstromes" [Gegenbaur[1])] Neben der allgemeinen „Stützfunction" fällt bei dieser Art der räumlichen Anordnung infolge der im Leben fast überall eintretenden wechselseitigen Verschiebungen der Organe und Organtheile dem Bindegewebe ein Hauptheil der Aufgabe des elastischen Ausgleichs zu. Bleibende Veränderungen der Formen dürfen im menschlichen Körper unter dem Einfluss von Eigenbewegungen oder äusserer Krafteinwirkungen nicht vorkommen, solange sich seine Theile im gesunden Zustand befinden sollen. „Die normalen Gewebe des menschlichen Körpers müssen durch Anpassung und Vererbung mit Eigenschaften ausgerüstet worden sein, auf Grund deren sie leicht diejenigen Formveränderungen auszugleichen vermögen, die sie unter dem Einfluss der umgebenden Verhältnisse dauernd oder sehr häufig erleiden." „Bei Geweben umfasst die Elasticitätsbreite (d. i. der Bezirk des vollkommenen Elasticitätsausgleichs) mindestens die Gesammtheit aller im gesunden Organismus überhaupt vorkommenden Veränderungen" [H. Triepel[2])].

Nach den experimentellen Messungen des letztgenannten Autors[3]) liegen die Verhältnisse bei den „elastischen Fasern" am günstigsten. Untersuchungen am Nackenband des Rindes, wo diese Fasern in ziemlicher Reinheit sich vorfinden, haben bis zu Dehnungen von 120 pCt. der ursprünglichen Länge, d. h. bis dicht an die Zerreissungsgrenze (130 pCt.) heran, vollkommene Elasticität ergeben; dabei wird die Dehnbarkeit um so geringer, je grösser die bereits erreichte Dehnung ist. Dementsprechend ist auch die Grösse der Elasticität bei variirter Inanspruchnahme keine constante; für kleine Belastungen beträgt der Elasticitätscoefficient α den Werth von ca. 50, für die stärkstzulässigen Dehnungen sinkt er bis zu 10 herab.

Für die collagenen Fasern ergeben die Messungen an Sehnen ungleich niedrigere Werthe. Ihre Dehnbarkeit erreicht nach H. Triepel nur Höchstwerthe von etwas über 4 pCt. Auch hier erfolgt Anfangs das Anwachsen der Dehnung schneller als die Zunahme der Belastung, von etwa 1,8 pCt. an bis zu ca. 4 pCt. besteht sodann ziemliche Proportionalität zwischen der Belastungs- und Dehnungszunahme, bis schliesslich bei noch höherer Beanspruchung der Elasticitätscoefficient α deutlich weiter absinkt. Statt 50—10 wie bei den elastischen Fasern weist hier dieses α nur Werthe von 0,4 bis 0,01 auf. Zudem versagt bei den maximalen Werthen schon eine deutliche Strecke vor dem Zerreissungspunkt die Elasticität, es treten recht bemerkenswerthe „Nachdehnungen" auf, die an das sogen. „Fliessen" bei manchen anorganischen Körpern vor dem Zerreissen erinnern.

In scheinbarem Widerspruch hierzu steht nun die hohe Elasticität, die exstirpirten Stücken von interstitiellem Bindegewebe in toto eigen ist.

1) C. Gegenbaur, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. III. Aufl. Leipzig. 1888. S. 79.

2) H. Triepel, l. c. S. 17 und 18.

3) Die nachstehenden Werthe sind dabei von mir, soweit erforderlich, der hier benutzten Bach'schen Nomenclatur entsprechend umgerechnet.



Einige Resultate aus den schönen, leider noch immer nicht voll ausgenutzten Untersuchungen A. Landerer's[1]) mögen hier die Belege geben:

	Elasticitätscoefficient a[2])
Subcutanes Zellgewebe	44 (Belastung nicht angegeben)
Haut (Unterarm eines 74jähr. Mannes) .	28 (100 g Belastung)
Haut (Unterschenkel eines 68jähr. Mannes)	35 (Belastung nicht angegeben)
Haut [Unterarm eines 73jähr. Mannes[3])]	80 (100 g Belastung)

Man könnte sich wundern, hier die Haut in directer Parallele zum Bindegewebe von mir verzeichnet zu finden. Da jedoch das bindegewebige Corium weitaus überwiegend die Gesammtelasticität der Haut beherrscht[4]), so ist mir die vergleichende Nebeneinanderstellung berechtigt erschienen.

Der auffallende Befund, dass das Bindegewebe in toto an Elasticität einen seiner Hauptbestandteile, die collagenen Fasern, so weitgehend übertrifft, wird dadurch geklärt, dass die elastische Beanspruchung nicht so sehr in einer Dehnung der gestreckten collagenen Fasern besteht, sondern dass sie namentlich auf der Ausgleichung wellenförmiger Krümmungen der Fasern sowie auf einer Veränderung der Maschenform beruht (H. Triepel[5]). Ueber das Verhalten der innerhalb dieser Maschen gelegenen „structurlosen Grundmasse" scheint keine Untersuchung vorzuliegen. Mit einiger Wahrscheinlichkeit aber wird man, glaube ich, aus jener auffallenden elastischen Ueberlegenheit des Gesammtbindegewebes über seine faserigen Componenten den Schluss ziehen können, dass diese Grundmasse — übrigens in Analogie zu dem ihr genetisch nahestehenden gallertigen Bindegewebe — eine grosse elastische Nachgiebigkeit neben der allen gesunden Geweben innerhalb der Grenzen ihrer physiologischen Verschiebbarkeit zukommenden elastischen Vollkommenheit besitzt.

Zwei weitere Punkte sind noch für die Bindegewebselasticität von grosser Wichtigkeit. Zunächst ist es ihr zeitliches Verhalten. Denn jede schnelle Muskelbewegung, zumal jeder schnelle Richtungswechsel der Bewegungen hat ein promptes Arbeiten des elastischen Ausgleichs der

1) A. Landerer, Die Gewebsspannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig 1884. S. 30.

2) Auch diese Untersuchungen Landerer's leiden etwas unter der erwähnten Unsicherheit des Begriffs der Elasticität. Im Allgemeinen wird zwar unter Elasticität die elastisch reversible Nachgiebigkeit verstanden, wie u. A. Seite 29 und die Tabellen auf Seite 30 und 34 beweisen. An einzelnen Stellen (so z. B. Seite 28, Zeile 10 und anderorts mehr) läuft jedoch unter der gleichen Bezeichnung der reciproke Begriff des elastischen Widerstandes unter. Auch zwischen „Elasticitätsmaass", „Elasticitätsmodulus" und „Elasticitätscoefficient" ist in der Abhandlung kein strikte durchgeführter Unterschied kenntlich. — Für die Bewerthung der von Landerer gegebenen Elasticitätscoefficienten ist ferner zu beachten, dass zum Vergleich mit den heute üblichen Grössen eine Multiplication mit 1000 erforderlich ist, da Landerer in der zur Berechnung dienenden Formel $\alpha = \frac{q \cdot \lambda}{p \cdot l}$ sich der Grammeinheit statt der jetzt gebräuchlichen Kilogrammeinheit bedient hat.

3) Berechnet nach den Messungen Landerer's an der „normalen Haut" S. 46.

4) Näheres vgl. unter S. 386 u. ff.

5) H. Triepel, l. c. S. 134.



Nachbarschaft zur Voraussetzung. Diese Vorbedingung ist nun nachweislich erfüllt: wird ein exstirpirtes normales Hautstück mit einem Gewicht belastet oder schnell von demselben befreit, so tritt praktisch „sofort" die elastische Einstellung, respective die Rückkehr zur ursprünglichen Form ein [Landerer[1])].

Sodann aber beherrscht die elastischen Functionen des Bindegewebes das auch für andere Körperorgane (z. B. Arterienwände) giltige Gesetz, dass die elastische Nachgiebigkeit für die gleichen Belastungsdifferenzen bei kleinen Druck- und Zugkräften unverhältnismässig viel grösser ist als bei starker Druck-, resp. Zugbeanspruchung. Der kleine Druck oder Zug wird mit einer relativ grossen elastischen Ausgleichsverschiebung beantwortet; bei grossen Kräften aber fällt die elastische Verschiebung relativ gering aus. Es ist leicht ersichtlich, dass dieses Verhalten für die Körperverhältnisse rationell ist. An denjenigen Flächen des Körpers, welche starken und oft langdauernden Druckwirkungen ausgesetzt sind und demnach eine dichte und straffe Faserdurchsetzung ihres Bindegewebes nöthig haben, wie z. B. an den Fusssohlen, den Handtellern und dem Gesäss wird so in glücklicher Weise trotz Ermöglichung einer genügenden Elasticität bei den kleinen Druckwirkungen eine zu starke gegenseitige Verzerrung der Gewebstheile bei den dauernden schweren Belastungen vermieden[2]). Ueberall dort aber, wo grosse Verschiebungen der Körpertheile an einander unerlässlich sind, so an den Grenzflächen der Muskeln und in der Gegend der Gelenke wird es ermöglicht, dass mit einem Minimum an Kraft die geforderten grossen elastischen Verschiebungen erreicht werden. Der lockere weitmaschige Faserbau des diesem Zwecke dienenden Bindegewebes lässt einen Haupttheil der Formveränderung durch einfache Maschenverschiebung ohne erheblichere Faseranspannung sich vollziehen; erst bei extremer Beanspruchung macht sich der ungleich grössere elastische Widerstand der Fasern geltend.

Am wichtigsten aber ist die Elasticität des Bindegewebes, speciell die Eigenschaft, bereits auf kleinste Druckunterschiede elastisch anzusprechen, für die Circulationsvorgänge des Blutes in den kleineren Gefässen und Capillaren. Wie A. Landerer in seiner schon mehrfach erwähnten vortrefflichen Arbeit gezeigt hat, ist „die Capillarwand zu schwach, den vollen auf ihr lastenden Binnendruck zu tragen; den von ihr nicht getragenen Theil des Blutdrucks, ca. $^1/_2$ bis $^2/_3$, trägt das umgebende Gewebe vermöge seiner elastischen Spannung". „Man hat daher das Gewebe, in welches die dünnwandigen Gefässe eingebettet sind, gewissermaassen als eine zweite widerstandsfähige und widerstandleistende elastische Gefässwand anzusehen." Das umgebende Bindegewebe „vertritt für die Capillaren — in physikalischer Beziehung — die Tunica media grösserer Gefässe". „Diese zweite Gefässwand ist für die Blut-

1) Landerer, l. c. Vgl. Versuche S. 46.

2) Es sei nicht unterlassen darauf hinzuweisen, dass gerade an diesen Stellen des Körpers durch die Einschaltung der starren Fettpolster, d. h. der in elastische Kapseln eingeschlossenen öligen Flüssigkeitstropfen ein weiteres in gleichem Sinne wirksames Hilfsmittel gegeben ist.



bewegung in den Capillaren in so fern von grösster Bedeutung, als sie dem strömenden Blut seine lebendige Kraft erhält. Sie wirft denjenigen Theil der Spannung der Flüssigkeit in den Blutgefässen, der sich durch die Capillarwand hindurch auf die Umgebung fortzusetzen und so der Strömung innerhalb der Gefässe verloren zu gehen drohte, durch ihre elastische Spannung wieder auf das Blut in den Gefässen zurück." „Das elastisch gespannte Gewebe wirkt als elastischer Widerstand für die Bewegung des Blutes in den Gefässen, durch seine elastische Spannung die Spannung erhaltend, welche zur Blutbewegung erforderlich ist[1])."

Die Elasticität als colloidchemisches Problem.

Während von den früheren Bearbeitern die Probleme der Elasticität lediglich von der physikalischen Seite aus angefasst wurden, steht die Colloidchemie zur Zeit im Begriff, für die Fragen der Elasticitätslehre eine ganz neue experimentelle Grundlage zu schaffen, indem es ihr gelungen ist, für die vielartigen Beziehungen der Elasticität zu chemischen und colloidchemischen Vorgängen Gesetzmässigkeiten festzulegen oder doch wenigstens die Richtung derselben zu erkennen. Die Elasticität und innere Zähigkeit sind zu „charakteristischen Parametern der Gele" geworden [H. Freundlich[2])]. In ähnlicher Weise, wie die Viscositätsmessung uns an Flüssigkeiten wichtige Aufschlüsse über die Lösungsverhältnisse und deren Abänderungen giebt, kann das Verhalten der Elasticität als ein Maassstab zur genaueren Erkennung des halbfesten Gallertzustandes und seiner Veränderungen benutzt werden. Dabei ist die Empfindlichkeit der Elasticität gegen äussere Einflüsse, namentlich gegen chemische Aenderungen des umspülenden Mediums im allgemeinen recht gross. Ueber die Art der Elasticitätsbeeinflussung durch die einzelnen Lösungsbestandtheile beginnen indessen soeben erst die Kenntnisse sich ein wenig zu klären. Allgemein lässt sich nach H. Freundlich (l. c. S. 480) wohl sagen: Was die Gelbildung begünstigt, erhöht den elastischen Widerstand, macht weniger elastisch-nachgiebig, und umgekehrt: was die Gelbildung benachtheiligt, verringert den elastischen Widerstand und macht elastisch-nachgiebiger. Dem entspricht es, dass allgemeinhin für die Elasticität eine Reihe derselben Gesetzmässigkeiten gilt wie für die Viscosität der colloiden Flüssigkeiten. Etwas eingehender untersucht ist bereits die Abhängigkeit von der Temperatur an dem Beispiel der Gelatine [Rohloff und Shinjo[3])] und die Abhängigkeit von der Concentration gleichfalls bei der Gelatine [Leick[4])]. Auch über den Einfluss von Fremdstoffen liegen einige erste Versuche vor, so von Fraas[5]), Reiger[6]) und Leick (l. c.), mit dem Ergebniss, dass die Elasticitätsbeeinflussungen sich im allgemeinen in dem obigen Sinne

1) Citirt nach A. Landerer, l. c. S. 33 und 34.

2) H. Freundlich, Capillarchemie. Eine Darstellung der Chemie der Colloide und verwandter Gebiete. Leipzig 1909. S. 517.

3) Physik. Zeitschr. 1907. Bd. 8. S. 442.

4) Drude Ann. 1904. Bd. 14. S. 139.

5) Wied. Ann. 1894. Bd. 53. S. 1089.

6) Physik. Zeitschr. 1901. Bd. 2. S. 213.



H. Freundlich's der bekannten Hofmeister'schen Reihe $SO_4 > CH_3CO_2 > Cl > NO_3 > Br > J > SCN >$ Benzoate, Salicylate, die für die Beförderung der Gelbildung gilt[1]), einfügen. Auch Nicht-Elektrolyte können deutlichen Einfluss haben: Rohrzucker und Glycerin erhöhten bei Gelatine in den untersuchten Concentrationen die Grösse des elastischen Widerstandes[2]). Die Art der hier statthabenden Einflüsse ist sicher nicht eindeutig; denn neben der hauptsächlich für den Elasticitätsgrad maassgebenden Beeinflussung des Gleichgewichts Solzustand $\rightleftarrows$ Gelzustand sind noch weitere wichtige Factoren im Spiele, so Fällungsprozesse, langsame chemische Umwandlungen der Colloide und auch rein zeitliche Momente (H. Freundlich[3]).

Wir sehen somit, dass die Elasticität der Gele mit den übrigen charakteristischen colloidchemischen Eigenschaften innig zusammenhängt und dass sie ebenso wie diese in hohem Grade von der Art und Zusammensetzung des umspülenden Mediums sowie von zeitlichen Einflüssen abhängig ist. Dieser Umstand lässt es beinahe als etwas Selbstverständliches erwarten, dass auch im menschlichen Körper unter gewissen Umständen, so besonders bei krankhaften Veränderungen der Gewebsflüssigkeiten Anomalien der Elasticität vorhanden sind. Dies ist nun in der That der Fall, und es ist wiederum das Verdienst A. Landerer's, hier als erster eine sichere experimentelle Grundlage geschaffen und auf deren klinische Bedeutung hingewiesen zu haben. Die bekannte Elasticitätsstörung, die sich beim einfachen Oedem und bei der entzündlichen Infiltration schon dem palpirenden Finger zu erkennen giebt, wurde an exstirpirten Hautstücken in Belastungsversuchen genauer verfolgt. Die Schädigung der elastischen Fähigkeiten liess sich dabei charakterisiren als eine gerade bei den kleinen Belastungen besonders hervortretende Steigerung der Dehnbarkeit, verbunden mit einer Abnahme der elastischen Vollkommenheit. Das Stück der entzündeten Haut wurde z. B. durch eine Belastung von 5 g bereits stärker gedehnt als das Vergleichstück der normalen Haut durch 50 g[4]). Daneben erfolgte nach Aufhören der Belastung die Rückkehr zur ursprünglichen Form verlangsamt und unvollständig[5]).

Zur Hervorbringung messbarer Anomalien der Elasticität bedarf es indessen nach der Ansicht Landerer's nicht nothwendig der intensiven Gewebstörung des Oedems und der Entzündung. In einer längeren Discussion (l. c. S. 54—60) sucht Landerer zu begründen, dass schon einfache Störungen der Blutcirculation genügen, um die Gewebselasticität zu verändern. Mit Sicherheit geht aus diesen Darlegungen nur hervor, dass bei Hyperämie und localer Anämie das die Capillaren umgebende Bindegewebe in verschiedenem Grade elastisch beansprucht, d. h. in einen

1) Citirt nach H. Freundlich, l. c. S. 418.

2) Citirt nach H. Freundlich, l. c. S. 480. — Dem hier citirten ausgezeichneten, geradezu grundlegenden Werk dieses Autors sind auch die vorstehenden Angaben der Literatur entlehnt.

3) Vgl. H. Freundlich, l. c. S. 418—422.

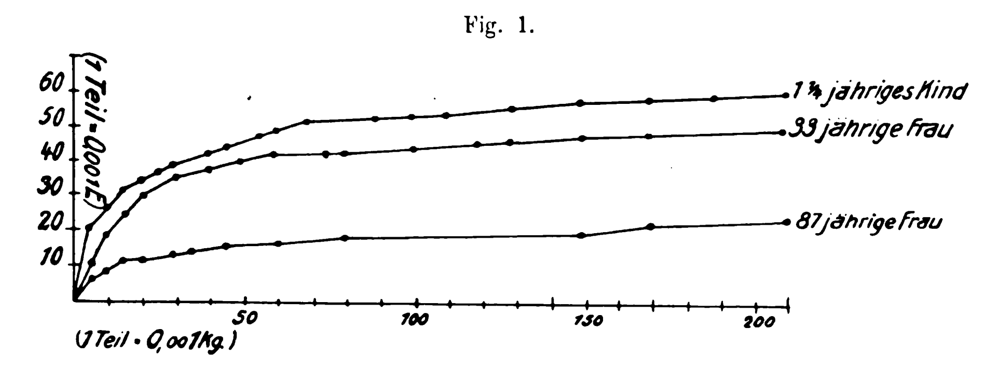
4) Siehe A. Landerer, l. c. S. 73.

5) Ebendort. S. 74.



verschiedenen Spannungszustand versetzt wird. Hierin ist aber lediglich eine Aenderung des jeweiligen Functionszustandes zu sehen. Experimentelle Beweise für das Auftreten einer Alteration der elastischen Eigenschaften werden nicht gebracht. Wohl aber ist neuerdings durch Bönninger[1]) bewiesen, dass, wie die beistehende Curve zeigen möge, die Elasticität des Hautbindegewebes regelmässig mit fortschreitendem Alter abnimmt, ein Befund, der gleichfalls in der Colloidchemie auch ausserhalb des Körpers in den Vorgängen der sogen. Hysteresis[2]) der Colloide sein Analogon hat.

Fig. 1.



Trotz der hier scizzirten schönen Anfänge hat die Elasticitätsmessung des Bindegewebes von Seiten der Physiologen und Kliniker nur geringe Würdigung gefunden. Hierfür sind meines Erachtens die folgenden Gründe die Ursache. Zunächst war zur Zeit jener Untersuchungen noch nicht die Beziehung der Elasticität zu den allgemeinen colloidchemischen Erscheinungen aufgedeckt. Sodann aber bedarf es zum weiteren Ausbau dieser Fragen und zur Ermöglichung einer Verwertung für klinische Zwecke einer Methode, die geeignet ist, statt wie bisher an exstipirten Gewebsstücken, so direct am Lebenden uns Aufschlüsse über die Art der elastischen Eigenschaften zu geben.

Methodik der Elasticitätsmessung am Lebenden und deren kritische Bewerthung.

Ausgehend von der bekannten Thatsache, dass es dem palpirenden Finger möglich ist, uns über die Elasticitätsveränderungen am unversehrten Körper des Lebenden zu unterrichten, habe ich angestrebt, das, was bei solcher Palpation der Finger vornimmt, instrumentell nachzuahmen, um so womöglich statt der unsicheren subjectiven Tastungsergebnisse exacte, zahlenmässig festzulegende Elasticitätswerthe zu erhalten.

Das Princip des von mir zu solchem Zweck construirten Apparates lässt sich kurz zusammen fassen: Es sind die Bewegungen graphisch fest zu legen, welche ein auf die Haut aufgestellter Stab erfährt, wenn er durch eine Belastung in das Körpergewebe hineingedrückt und sodann

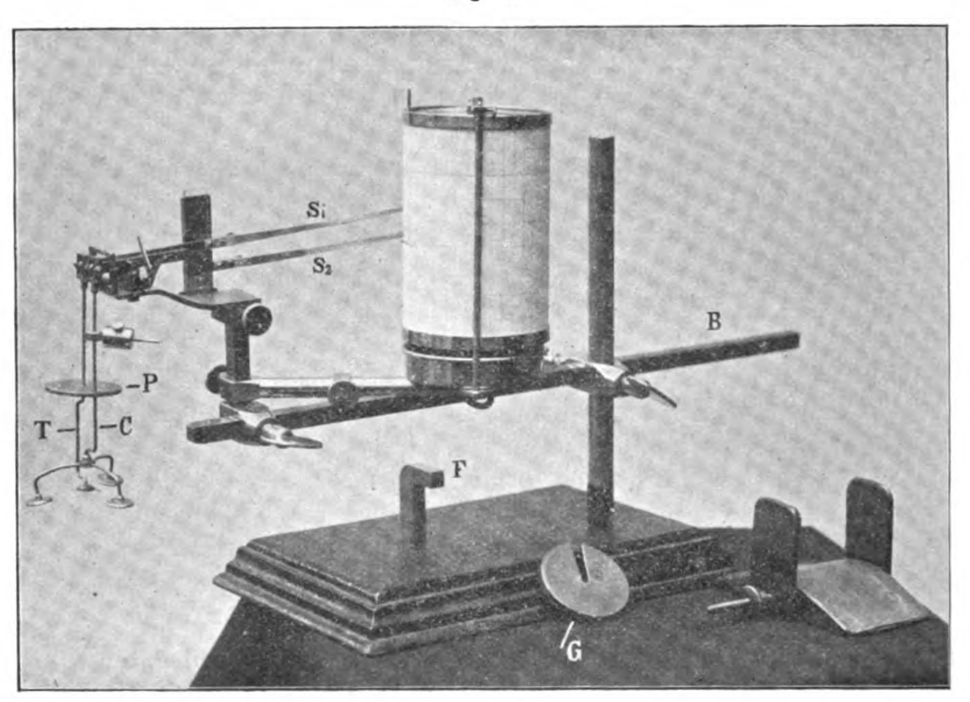
1) Diese Zeitschr. I. Bd. S. 180. Vergl. auch dort die den Curven zugehörigen Maasseinheiten.

2) Vergl. z. B. Wo. Ostwald, Grundriss der Colloidchemie. Dresden 1909. S. 270, 274.

nach Wegnahme der Last wieder durch die elastischen Kräfte des Gewebes gehoben wird.

Der Aufbau des Apparates ist nach dem in Fig. 2 reproducirten Bilde leicht verständlich. Mit T ist der tastende Stab bezeichnet, der vor der Belastung lose auf die Haut aufgestellt wird und beim Versuch durch Beschwerung der Platte P mit den eingekerbten Gewichtstücken G seine Belastung erfährt. Die Bewegungen des Tasters werden unter möglichster Vermeidung von Reibung in 10 maliger Vergrösserung auf den Schreibhebel S_1 übertragen und von demselben auf der rotirenden Trommel registrirt. Der mit C bezeichnete Stab ist die Führung einer Controlvorrichtung, die alle unbeabsichtigt oder unbemerkt etwa ein-

Fig. 2.



Elastometer nach Schade.

tretenden Bewegungen des untersuchten Körpertheils mit seiner dreifüssigen Tastvorrichtung aufnimmt und auf einen zweiten Schreibhebel S_2 überträgt. Dieser doppelte Tast-Schreibapparat ist auf einem Schwebebalken B verstellbar an einem Stativ befestigt und kann nach Gebrauch auf die Stütze F des Stativs umgesetzt werden, wodurch ein bequemer Transport und die Aufbewahrung in einem handlichen Kasten ermöglicht wird[1]).

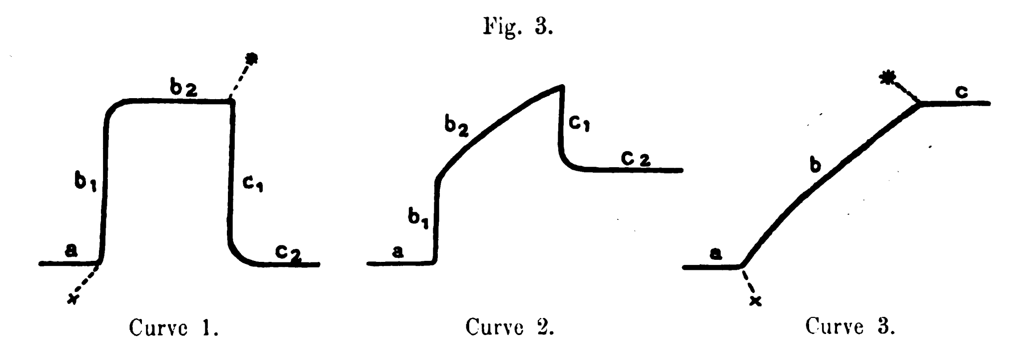
Für die von diesem Apparat gezeichneten Curven ist zu beachten, dass die Höhenregistrirung des jeweiligen Tasterstandes wegen der Hebel-

1) Dieser Apparat ist nach den Angaben des Verfassers von dem Universitätsmechaniker, Herrn Ad. Zwickert, Kiel, Dänische Str., ausgeführt und ebendort käuflich zu erhalten. Preis 120 M., Kasten dazu 14 M.

übertragung des Schreibarms im umgekehrten Bilde erfolgt, während die Horizontallinie das Maass der Zeit giebt.

Mit dieser Methode gelingt es, charakteristische Curven für die Elasticität und ihre etwa vorhandenen Störungen zu erhalten. Bei vollkommen elastischen Körpern, wie z. B. Gummi, erhält man als Charakteristicum eine Aufzeichnung, wie sie der Curve 1 der Fig. 3 entspricht. Als Gegenstück ist daneben in Curve 3 die typische Curve für den Zustand des Plastsch-Knetbaren (Modellirthon) beigegeben. Curve 2 stellt eine Uebergangsform zwischen diesen beiden Extremen dar.

Fig. 3.



Curve 1. Curve 2. Curve 3.

In diesen Curven giebt a das Oberflächenniveau vor der Belastung an. Beim Punkt × beginnt die Belastung, der Stab drückt sich in den untersuchten Körper hinein (Curven b, resp. $b_1 + b_2$); an der mit * bezeichneten Stelle wird sodann die Belastung von dem Stabe wieder entfernt und der elastische Ausgleich, den die Linie c, resp. $c_1 + c_2$ darstellt, kann vor sich gehen.

Bei vollkommener Elasticität (Curve 1) geht sofort mit Eintritt der Belastung die ganze Ausgleichbewegung vor sich, der Taster stellt sich fast momentan während der Curvenzeichnung b_1 auf seine maximale Einsinktiefe ein, um in dieser sodann weiterhin unverändert zu verharren (Curve b_2). Ein anologes Verhalten zeigt in dieser Curve die Tasterbewegung bei der Entlastung: Mit der Wegnahme des Gewichtes findet ebenfalls sofort in einer fast momentanen Bewegung über die Strecke c_1 die Rückkehr zur Ursprungslage statt, d. h. in der Sprache der Curvenzeichnung: c_2 wird zu einer Geraden, genau in der Höhenlage der Anfangslinie a.

Ganz anders zeichnet sich die Curve bei reiner Plasticität (Curve 3) der Untersuchungssubstanz. Statt der momentanen Erreichung der Gleichgewichtslage findet man hier ein ständiges langsames Einsinken in ziemlich gestreckter Curve[1]), d. h. mit annähernd gleichbleibender Geschwindigkeit; die Wegnahme der Belastung, die im Punkt * geschehen ist, markirt sich lediglich durch den Uebergang zur Horizontallinie, d. h. der Körper behält die ihm aufgezwungene Umformung auch nach Aufhören dieses Zwanges unverändert bei.

1) Nur bei kleinen Belastungen (10g) tritt diese Curvenform in reiner Weise in die Erscheinung. Eine grössere Last drückt sich gleich Anfangs unverhältnismässig schnell tief ein, sodass eine gewisse Annäherung in den Curventeil b_1 der Curve 2 resultirt.

Für die **Zwischenzustände der unvollkommenen Elasticität** weist gleichfalls die Curvenzeichnung charakteristische Eigenthümlichkeiten auf (Curve 2). Gegenüber der Curve der vollkommenen Elasticität wird eine scharfe Unterscheidung ermöglicht durch die folgenden zwei Merkmale: 1. die Schrägstellung des Curventheils b_2, d. h. das Fehlen einer schnell erreichbaren endgültigen Ruhelage, wie sie die Horizontale b_2 in Curve 1 verkörpert und 2. die Einstellung der Horizontalen c_2 auf mittlerer Höhe, wodurch das Fortbestehen eines Theils der erlittenen Deformirung über die Dauer der Belastung hinaus gekennzeichnet ist.

Gerade diese Curve der Zwischenzustände ist für die Messungen am Gewebe des Menschen sehr werthvoll. Sie giebt neben der Curve für die vollkommene Elasticität die wichtigste Grundlage für die Beurtheilung. Um zu zeigen, dass der oben beschriebene Apparat am intakten Gewebe des Lebenden genau entsprechende Unterschiede kenntlich macht, sei gleich hier vorgreifend auf die Wiedergabe zweier Originalcurven, einer vom gesunden und einer vom leicht-ödematösen Hautgewebe, verwiesen (Tafel III, Curve 1 und 2).

Um die mit dieser Methode der Elastometrie erhaltenen Resultate vergleichend zu verwerthen, ist es erforderlich, bestimmte zahlenmässig fixirte Grössen aus jenen Curven abzuleiten.

Es ist klar, dass der übliche rechnerische Ansatz für die Gewinnung eines Elasticitätsmaasses (Elasticitätscoefficient $\alpha = \frac{q \cdot \lambda}{P \cdot l}$, siehe S. 370, 371) auf die vorliegenden Messungsverhältnisse nicht anwendbar ist.

Denn diese Berechnung bezieht sich lediglich auf die Elasticität exstirpirter, allseitig abgetrennter und in ihren Grössen genau bekannter Stücke. Auch die Benutzung des in der Technik gebräuchlichen sogenannten „Eindringungsmoduls" E_E hat mir nicht das gehalten, was sie mir anfänglich zu versprechen schien. Zwar bezieht sich dieser Werth auf einigermaassen ähnliche Versuchsbedingungen: er giebt ein Maass für die elastischen Widerstandskräfte, die eine praktisch unbegrenzte Schicht von bestimmter Dicke einem eindringenden Körper von kugeliger Oberfläche entgegensetzt. Die Formel lautet $E_E = \frac{E_D}{1 - \mu^2}$, wobei E_D wie S. 371 bereits angeführt, $= \frac{1}{\alpha} = \frac{P \cdot l}{q \cdot \lambda}$ ist und μ eine specifische Constante bedeutet, deren Werth beim Ausbleiben von Volumenänderungen $= 1/2$ gesetzt werden kann[1]). Die Formel vereinfacht sich somit wie folgt: $E_E = \frac{E_D}{1 - 1/4} = \frac{4}{3} E_D$. Da der gesuchte „Eindringungscoefficient" (α_E) den reciproken Werth von diesem Modul E_E darstellt, so ist $\alpha_E = \frac{1}{\frac{4}{3} E_D} = \frac{3}{4} \frac{q \cdot \lambda}{p \cdot l} = \frac{3}{4} \alpha_D$ oder in Worten: die elastische Nachgiebigkeit einer in ihrem natürlichen Zusammenhang befindlichen Hautpartie müsste — die erforderliche Homogenität ihrer Masse als gegeben vorausgesetzt — $3/4$ von dem Werth aufweisen, den dasselbe Stück nach seiner Exstirpation bei der gleichen Belastung ergiebt. Trotz der scheinbaren Einfachheit ist aber diese Berechnungsart für die elastometrischen Hautversuche am Lebenden schlecht durchführbar. Denn die Bestimmung der l-Werthe, d. i. Messung der für die Elasticität in Frage kommenden

1) Näheres siehe Winkelmann, Handbuch der Physik. 1908. 2. Aufl. S. 549, 601—603 und 641 (Auerbach).

Tiefe des Gewebes, ist am Körper intra vitam eine zu unsichere. Wohl lässt sich zeigen, dass die mit der Formel $\alpha_D = \frac{4}{3} \frac{q \cdot \lambda}{p \cdot l}$ erhältlichen Werthe wenigstens angenähert der nach A. Landerer's Angaben zu erwartenden Grössenordnung von α_D (s. S. 373) entsprechen, wobei für den Vergleich neben der Abänderung der Belastungsrichtung und neben den Unterschieden der intravitalen und postmortalen Messung noch der Umstand des regelmässigen Absinkens von α mit dem Steigen der Belastung Berücksichtigung verdient. Einige Beispiele mögen genügen (Messungen an Gesunden):

Nr. 19. Overhoff (Handgelenksgrube dorsal).

q = 20 qmm (Tasterquerschnitt)	λ = 1,9 mm (graphisch registrirte Einsinktiefe)	p = 0,050 kg (Gewicht)	l = 7 mm (Gewebstiefe)	α_D = 145	(50 g Belastung)
q = 20 qmm	λ = 2,3 mm	p = 0,075 kg	l = 7 mm	α_D = 117	(75 g Belastung)

Nr. 21. Seyler II (Handgelenksgrube dorsal).

q = 20 qmm	λ = 2,4 mm	p = 0,050 kg	l = 7 mm	α_D = 183	(50 g Belastung)
q = 20 qmm	λ = 3,1 mm	p = 0,075 kg	l = 7 mm	α_D = 157	(75 g Belastung)

Nr. 25. Hildebrand (Handgelenksgrube dorsal).

q = 20 qmm	λ = 2,7 mm	p = 0,050 kg	l = 10 mm	α_D = 188	(50 g Belastung)

Trotzdem aber sind die so errechneten Werthe als Grundlage für die gewünschten Vergleichungen nicht zuverlässig genug. Die Mängel dieser Methode werden noch dadurch vermehrt, dass die unvermeidlichen Messungsfehler, besonders betreffs der Gewebstiefe durch die bei der Berechnung nöthige Multiplication in vergrössertem Maassstab auftreten. Auch ist die elastische Nachgiebigkeit für Belastungen von aussen im Leben keine unveränderliche Grösse. Denn je nach der Lage und Haltung des untersuchten Gliedes ist schon im Voraus ein uncontrollirbarer Grad von Anspannung gegeben, so dass von aussen nicht die totale Nachgiebigkeit gemessen werden kann, sondern nur eine complementäre Grösse zu einer unbestimmbaren wechselnden Unbekannten.

Es erwies sich daher nothwendig, andere Wege einzuschlagen, um zu vergleichbaren Zahlenwerthen zu gelangen. Das wichtigste Ziel musste ein exacter Ausdruck für den Grad der Vollkommenheit der Elasticität sein. Glücklicher Weise ist hier die Lösung einfach. Denn die Elasticität ist eine vollkommene, wenn in einer bestimmten kurzen Frist nach Aufhören der Belastung der tastende Stab wieder in seine Ursprungslage zurückgelangt; die Unvollkommenheit der Elasticität zeigt dagegen einen um so höheren Betrag, je weniger das Gewebe den Taster nach Wegnahme des Gewichts der ursprünglichen Lage anzunähern vermag. Die hier zu Grunde liegenden Werthe sind nun sämmtlich direkt in den registrirten Curven enthalten. Die Genauigkeit der Bestimmung des Vollkommenheitsgrades der Elasticität ist daher zunächst wenigstens dem Princip nach eine recht grosse. Eine bequeme Scala der Werthe erhält man, wenn als Maass der elastischen Störung der procentische Antheil genommen wird, den die innerhalb einer bestimmten Zeit nach der Belastung noch verbliebene Einsinktiefe[1]) von der ursprünglichen

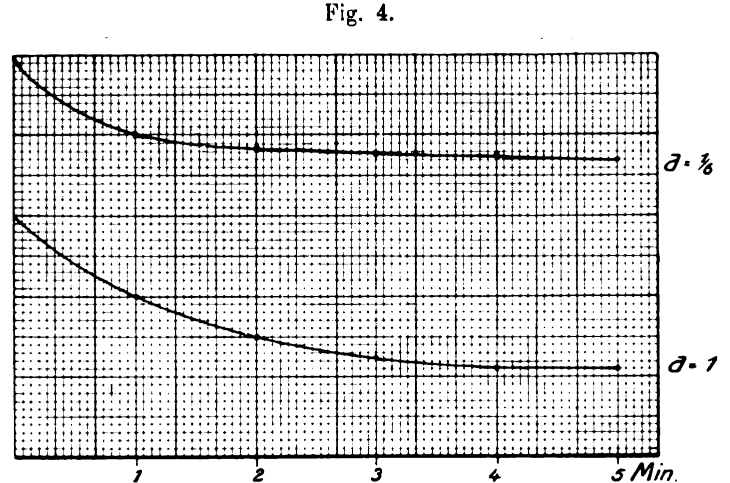
1) Es sei ausdrücklich hervorgehoben, dass hierbei die Unterscheidung zwischen der vorübergehenden „elastischen Nachwirkung" und dem „bleibenden Elasticitätsverlust" bewusst ausser acht gelassen wird. Der Unterschied der beiden Arten der Störung ist vorwiegend ein zeitlicher, sicher zum Theil nur ein zeitlich gradueller. Eine scharfe Abgrenzung der beiden Begriffe gegeneinander ist schwierig, für unsere Versuche jedenfalls undurchführbar.



Gesammteinsenkung ausmacht. „100 ptC. Elasticitätsverlust“ ist somit gleichbedeutend mit der reinen Plasticität (vgl. Curve 3 der Fig. 3); dem Nullwerth entspricht dagegen die vollkommene Elasticität (Curve 1, ebendort).

Eine weitere praktisch wichtige Unterscheidungsmöglichkeit bietet die Verlaufsart der Curven der elastischen Nachwirkung. Für die elastischen Kräfte ist allgemein eine grosse Geschwindigkeit bei der Erreichung der Gleichgewichtslage charakteristisch. Dies gilt auch von der sogenannten „elastischen Nachwirkung“: stets ist bei homogenen elastischen Körpern nach Aufhören der Belastung nur eine verhältnismässig kurze Zeit erforderlich, bis praktisch genommen die überhaupt mögliche Annäherung an die Ursprungsform erreicht wird. Auch in unseren Curvenbildern kommt dieses Characteristicum der Elasticität in dem Bestreben des Curventheils c_2, mit möglichster Geschwindigkeit angenähert die Horizontale zu erreichen, zum Ausdruck, wovon die Curven 1 bis 4 der Tafel III gute Beispiele zeigen. Diese Formung der Curven-

Fig. 4.



Grenzcurven der elastischen Nachwirkung: $s := \frac{c}{t^a}$.
(Im Maassstab der Oedemcurven Fig. 20 und 21.

strecke c_2 lässt sich unschwer aus der Formel ersehen, nach welcher sich die Annäherung an die ursprüngliche Form vollzieht: $s = \frac{c}{t^a}$. Hierbei bedeutet s die jeweilige Nachwirkung, c die eine Minute nach Aufhören der Belastung noch bestehende Deformität; t giebt die Zeit in Minuten wieder und a ist eine für dieselbe Art der Deformation bei demselben Körper nahezu constante Grösse[1]), die sich von dem Werth 1 an bis meist zu etwa $^1/_6$ bewegt[2]). Der Fall der äussersten Langsamkeit ist

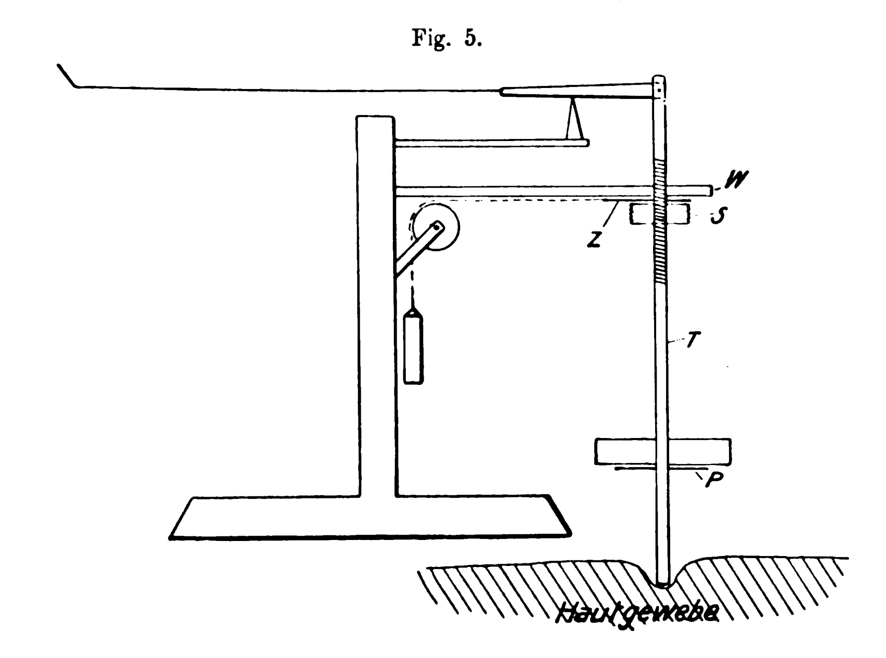
1) Näheres siehe Fr. Kohlrausch, Lehrbuch der praktischen Physik. 1910. 11. Aufl. S. 232—233.

2) Es sei hier besonders noch an die Arbeiten H. Triepel's erinnert, der für das elastische Bindegewebe ebenfalls einen mit grosser Anfangsgeschwindigkeit einsetzenden und schnell abklingenden Verlauf der elastischen Nachwirkung feststellen konnte. (H. Triepel, l. c. S. 88: „nach einer halben Minute ist von einer weiteren Verlängerung nichts mehr zu merken.“)

somit gegeben, wenn die Grösse der Nachwirkung im Verhältniss der Zeit abnimmt (a = 1); bei den meisten elastischen Körpern ist die nachträgliche Annäherung an die ursprüngliche Form sehr viel schneller beendet, d. h. die Grösse $\frac{c}{t^a}$ wird, wenn im Exponent der Zeit t ein Bruchwerth steht, sehr bald praktisch constant und die Curve unserer Aufzeichnungen gewinnt die horizontale Richtung. Die mathematische Behandlung habe ich hier deswegen wenigstens abrissweise eingefügt, weil sie uns gestattet, die Grenzcurven für die Wirkung der elastischen Nachwirkung festzulegen, wie die Curven der Fig. 4 demonstriren.

Wie sich später zeigen wird, liegt die elastische Nachwirkung des lebenden Gewebes zumeist innerhalb des Grenzgebietes dieser Curven;

Fig. 5.



in Einzelfällen kommen aber bei Störungen der Gewebselasticität wichtige Abweichungen vor, auf die schon an dieser Stelle hingewiesen sei.

Bei Körpern, deren Zustand ein mehr oder weniger angenähert plastischer ist, wird zur Charakterisirung häufig auch ein Zeitmaass, die sogenannte „Relaxationszeit", verwerthet[1]). Hierunter versteht man „die Zeit, die nöthig ist, damit die (bei einer gewissen Belastung gegebene) Spannung auf $\frac{1}{e}$ ihres ursprünglichen Betrages herabsinkt" (H. Freundlich), wobei e die Grundzahl des natürlichen Logarithmus (2,71828) bedeutet. Diese „Relaxationszeit" lässt sich nun auch am lebenden Gewebe mit Hülfe des obigen Elastometers nach Anbringung einer kleinen Modification bequem und befriedigend genau messen. Die obenstehende Zeichnung (Fig. 5) möge diese Modification schematisch veranschaulichen.

1) Vgl. H. Freundlich, l. c. S. 477; ferner die dort citirte Arbeit von Reiger in Physik. Zeitschr. 1901. Bd. 2. S. 476.

Zunächst wird der Taster T mit einem bestimmten Anfangsgewicht (50 g) an seiner Platte P belastet, er sinkt in das zu messende Gewebe bis zur entsprechenden ersten Gleichgewichtslage ein. Sodann wird die Schraubenmutter S so eingestellt, dass sie bei dem gegebenen Tasterstand gerade die Zwischenscheibe Z lose gegen das Widerleger W anlegt. Tauschen wir jetzt das Gewicht von 50 g gegen $\frac{1}{e}$ dieses Gewichtes = 18,5 g (13,5 g + 5 g Tastergewicht) aus, so wird die Zwischenscheibe Z durch den elastischen Auftrieb festgehalten und die Messung der Relaxationszeit kann beginnen. Sie beträgt bei dieser von mir gegebenen Versuchsanordnung einfach die Zeit, welche vergeht, bis die elastische Spannung gerade nur noch dem Druck der Belastung von 18,5 g das Gleichgewicht hält. In diesem Moment versagt aber die Arretirung der Zwischenscheibe, die Scheibe wird durch den angebrachten seitlichen Zug herausgezogen und giebt so ein sichtbares Zeichen für den Abschluss der Relaxationszeit, wärend daneben die graphische Fixirung dieses Moments durch die ruckartige Senkung des Schreibhebels geschieht.

Bei vollkommen elastischen Körpern bleibt das Absinken der elastischen Spannung naturgemäss aus, bei ihnen hat daher die Relaxationszeit den Werth ∞. Das andere Extrem bietet die reine Plasticität: ein völlig plastisch-knetbarer Körper oder ein solches Gewebe, das in seinem unelastischen Maschenwerk eine ausspressbare Flüssigkeit enthält (Näheres siehe später S. 396 bei σ-Curve des Oedems!), bringt selbst anfangs keinen federnden Widerstand zu Wege, die Zwischenscheibe wird gar nicht erst fixirt, die Relaxationszeit beträgt 0. Für die Uebergänge enthält man die Werthe im Bereich der endlichen Zahlen.

Diesen Ausführungen entsprechen die experimentellen Ergebnisse der Messung am Lebenden. So wurde gefunden:

	Relaxationszeit
Normales Gewebe . . . . (Handgelenkgrube dorsal.)	∞[1])
Gewebe mit leicht gestörter Elasticität . . . . . (Patient H. mit Herzfehler, durch Palpation kein Oedem nachweisbar; wohl aber durch Elastometrie[2]) bei 50 g Belastung 23 pCt. Elasticitätsverlust nachweisbar. Gemessen am Fuss hinter Malleolus externus.)	mehr als 20 Min.
Gewebe mit deutlichem Oedem . . . . (Patient M. mit Nephritis; durch Elastometrie[2]) bei 50 g Belastung 43 pCt. Elasticitätsverlust gefunden. Gemessen am Fuss hinter Malleolus externus.)	5 Min. 37 Sec.
Gewebe mit starkem Oedem . . . . (Patient B. mit Nephritis; durch Elastometrie[2]) bei 50 g Belastung 46 pCt. Elasticitätsverlust gefunden. Gemessen am Fuss hinter Malleolus externus.)	{ 1 Min. { 1 Min. 30 Sec.

---

1) Dieses Zeichen soll bedeuten, dass innerhalb der möglichen Beobachtungszeit keine Annäherung an den Relaxationspunkt zu beobachten war.

2) Betreffs des Näheren vgl. das folgende Capitel.

Diese Werthe zeigen, dass die Relaxationszeit als ein Maass der Elasticitätsstörung auch klinisch verwendbar ist. Die der Tabelle beigefügten Vergleichswerthe des jeweilig gefundenen „Elasticitätsverlustes" lassen erkennen, dass die Ergebnisse beider Methoden einander symbat sind, während eine strenge Proportionalität nicht vorliegt, aber auch wohl nicht zu erwarten war.

Zwar steht mir ein grösseres Material an Relaxationszeiten noch nicht zur Verfügung. Aber schon jetzt lässt sich sagen, dass die Relaxationszeit in der gebräuchlichen Definirung für die Messung am Lebenden nicht die günstigste Zeiteinheit darstellt. Da es nur in Ausnahmefällen möglich ist, die Gliedstellung eines Patienten 20 Minuten und länger in absoluter Ruhe zu erhalten, so entziehen sich alle leichteren Störungen der Gewebselasticität wegen der zu grossen Dauer ihrer Relaxationszeiten der Messung. Diese Schwierigkeit lässt sich indess verringern. Statt abzuwarten, bis die Anfangsspannung des Gewebes sich um $\frac{1}{e}$ verringert hat, wird man die Differenz der Anfangs- und Endspannung, d. i. die Differenz der belastenden Gewichte entsprechend geringer wählen. Sodann aber muss auch mit Hülfe der Messung der Relaxationszeiten die uns besonders interessirende Zone der geringen Elasticitätsstörungen am Lebenden bequemer charakterisirbar sein.

Vorerst aber ist mir die zuvor beschriebene Methode der procentischen Bestimmung der Elasticitätsverluste als die wichtigste erschienen. Ueber die Art der Anwendung sowie die kritische Bewerthung der Resultate sei daher im Folgenden noch näher berichtet.

Um am intacten Körper des Lebenden möglichst vorwiegend Bindegewebe zur Messung zu bekommen, habe ich solche Bezirke der Körperoberfläche untersucht, an denen sich unter der Haut in leidlicher Dicke eine reine, oder doch fast reine Schicht eines Bindegewebes auf knöchernem Widerlager findet. Am bequemsten zugängig hat sich mir an der Dorsalseite des Handgelenks die Lücke zwischen den Sehnen des Musculus extensor carpi radialis einerseits und des Musculus extensor digitorum communis und Musculus extensor pollicis longus andererseits erwiesen. Diese auch für die palpatorische Untersuchung des Handgelenks wichtige Stelle sei im Folgenden kurz als „dorsale Handgelenksgrube" bezeichnet. Sie hat je nach dem Ernährungs- und Kräftezustand des Untersuchten, und je nach der näheren Wahl des Messungpunktes eine Tiefe von 5—10—12 und mehr Millimetern, und erlaubt daher eine zur Curvenzeichnung gut ausreichende elastische Verschiebung. Am Fusse sind ähnlich geeignete Stellen die sehnenfreien Particen des Gebietes hinter und unter den Malleolen. Auch lässt sich die Stirn an ihren muskelfreien Bezirken sowie bei besonderer Vorsicht der Bewegungscontrole das Sternum mit der ihm aufliegenden, allerdings nur schwachen Bindegewebschicht zur Messung benutzen. Ja selbst die weiten Gebiete, in denen Muskeln die Unterlage der Hautbindegewebschicht bilden, sind, wie im nächsten Abschnitt noch des Näheren zu belegen ist, nicht werthlos für die Elastometrie.

An dieser Stelle sei eine Frage der Kritik, die sich dem Leser ver-

muthlich schon zu wiederholten Malen aufgedrängt haben wird, soweit möglich ihrer Beantwortung zugeführt. Ich meine die Frage: Was ist eigentlich das, was bei dieser Versuchsanordnung auf seine Elasticität hin gemessen wird? Ist es wirklich, wie beabsichtigt wurde, das Bindegewebe oder doch wenigstens vorzugsweise diese Gewebsart? Sicherlich liegen die Verhältnisse für eine präcise Antwort recht schwierig. Wenn wir zunächst die Unterscheidung in Haut (= Epidermis + Corium) und Unterhautbindegewebe gelten lassen, so lautet fraglos die Antwort, dass beide Gewebe an den elastischen Wirkungen betheiligt sind. Ich habe versucht, hier experimentell unter Heranziehung künstlich geschaffener ähnlicher Verhältnisse Aufklärung über die Bedeutung der Einzelantheile zu erhalten. Das Gallertgewebe einer Meduse hat mir das Bindegewebe und eine darüber gespannte Gummi-Membran[1]) die Haut ersetzt. Hierbei fand sich, dass eine Curve resultirte, die durchaus derjenigen des Oedems beim Menschen gleich ist. Die Untersuchung der Einzeltheile ergab, dass mein Quallengewebe (von todter Qualle entnommen) sich laut Curvenausweis für die gewählte Belastung rein plastisch verhielt, während die Gummihaut voll elastisch war. Die Ueberspannung mit der elastischen Membran brachte somit für die Gesammtprüfung partielle elastische Wirkungen hervor, an denen das Gallertgewebe selbst keinen Antheil besass. Der Grad dieser Annäherung an den elastischen Zustand war um so grösser, je straffer die Gummimembran gespannt wurde. Man ersieht hieraus, dass die Ueberspannung mit einer elastischen Haut eine etwa vorhandene reine Plasticität des Bindegewebes für die Messung verdecken, resp. die nur gering vorhandene Elasticität grösser erscheinen lassen kann, als sie thatsächlich ist. Bei der Umkehrung des Versuchs fiel die Störung erheblich geringer aus. Wird eine vollkommen elastische Masse (z. B. für Belastungen bis zu $\frac{50\ \text{g}}{50\ \text{mm Querschnitt}}$ erweisen sich manche Sorten der Handelsgelatine in 10 pCt. Gallerte als voll elastisch) mit einer unelastischen Membran (alten, schlecht gewordenen Gummimembran) überzogen, so ist der modificirende Einfluss viel geringer, die Elasticität bleibt vorherrschend, die deckende Membran wird passiv mitbewegt[2]). Für den Fall, dass die Möglichkeit bestände, solch diametrale Gegensätze zwischen Haut- und Unterhautbindegewebe anzunehmen, würde daher die Gefahr der Vortäuschung zu hoher Elasticitätsgrade gegeben sein; weniger aber wäre — von ganz abnormen Verhältnissen der Haut (Ichthyosis u. dergl.) abgesehen — eine stärkere Täuschung nach der entgegengesetzten Richtung zu fürchten. Thatsächlich sind nun aber die Unterschiede im elastischen Verhalten der beiden Theile niemals so gross wie hier angenommen. Die

1) Ohne Aenderung der Elasticitätsresultate kann auch einfach das Gallertgewebe der Quelle, statt mit Gummi auf fester Unterlage überspannt zu werden, in eine Gummiblase z. B. von der Art der gewöhnlichen Fingerlinge eingeschlossen werden.

2) Für die genaue Berechnung ist die Widerstandgrösse der unelastischen Membran gegenüber den eintretenden Verschiebungen als Summand der Gewichtsbelastung einzusetzen. Auch ist natürlich die Einsinktiefe des Tasters in die Schichtentiefe dieser Membran zu berücksichtigen. — Für die gewählten Verhältnisse aber sind diese Werthe so klein, dass sie für unseren Zweck füglich vernachlässigt werden können.

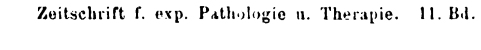


Gegensätzlichkeit des elastischen Verhaltens von Haut und Unterhautbindegewebe wird besonders dadurch gemildert, resp. im praktischen Sinne vermieden, dass der grösste Theil der Haut, das ganze Corium, gleichfalls aus Bindegewebe besteht. Nur die dünne Epidermisschicht kommt daher eigentlich für einen Gegensatz zur gesammten übrigen Masse in Frage. Aber Versuche, bei denen die Epidermis an der geprüften Stelle rings durch oberflächliche Scarification von der Nachbarschaft isolirt war, haben mich belehrt, dass selbst dieser Einfluss nur gering sein kann. Man kann daher ohne allzu grossen Fehler wohl sagen, dass mit unserer Methode der Elastometrie thatsächlich ganz überwiegend das Verhalten des Bindegewebes gemessen wird. Hieran vermag, wie man weiterhin fürchten konnte, auch der Einfluss des dem Bindegewebe eingelagerten Fettes und der unvermeidlich bei der Tastung mitgetroffenen kleinen Gefässe nicht viel zu ändern. Denn von den Gefässen ist ein paralleles Verhalten zu demjenigen, wie wir es elastometrisch am Bindegewebe finden, schon länger bekannt und bereits eingehend untersucht[1]), sodass das Auftreten starker störender Gegensätze wenigstens im Allgemeinen nicht sehr zu fürchten ist. Auch das eingelagerte Fett kann nicht erheblich störend für die Messung des Vollkommenheitsgrades der Elasticität (wohl aber für die überhaupt noch nicht vergleichbar zu gestaltende Messung der elastischen Nachgiebigkeit, siehe oben S. 380—381) in Frage kommen; denn für die elastische Vollkommenheit des Fettgewebes ist einzig und allein wiederum das die Fetträubchen umspannende Bindegewebe selbst maassgebend. Die Ursachen eventueller Elasticitätsstörungen könnten dabei im Fettgewebe sehr wohl specifischer Art sein[2]).

Bei annähernd normalen Verhältnissen, möchte ich somit glauben, betrifft die hier ausgeführte Elastometrie eine Grösse, die im Wesentlichen die summarische Elasticität der einzelnen Gewebselemente der untersuchten Partie darstellt. Nicht aber ist hiermit gesagt, dass nun auch bei pathologischen Zuständen etwa allein oder auch nur vorwiegend stets nur Störungen des elastischen Verhaltens dieser Gewebselemente selbst in Frage kommen. Im Gegentheil, es spielt sicher in vielen Fällen so namentlich beim Oedem, auch die mehr passive Einlagerung von Lymphflüssigkeit in das Gewebsnetz, sowie auch wohl gelegentlich der veränderte Tonus infolge Abweichungen des Blutdrucks in den Gefässen eine Rolle. Eine Trennung der hier wirksamen Einzelfactoren ist schwierig; über einige Anfänge in dieser Richtung, die sich aus der Art der erhaltenen Curven ableiten lassen, siehe später S. 394 usw. Durch diese mögliche Mannigfaltigkeit der Ursachen der Elasticitätsstörung verliert aber die Methode der Elastometrie nicht an Werth. Sie misst vergleichend eine ganz bestimmte Eigenschaft des Gewebes und giebt der

1) Vergl. z. B. die Zusammenstellung der Ergebnisse bei H. Triepel, l. c. S. 195—222, sowie auch H. Fuchs, Zeitschr. f. allgem. Physiol., 1902. 2. Bd. S. 31.

2) Z. B. wäre die Annahme denkbar und vielleicht durch klinische Beobachtungen zu stützen, dass bei schnellen zu starken Volumenschwankungen der Fettkugeln das Maass der vollkommen elastischen Anpassung der bindegewebigen Kugelkapseln überschritten werden kann.



Elasticitätsstörung den Werth eines allgemeinen Symptoms für krankhafte Gewebsalterationen, eines neugeschaffenen Symptoms, dessen Bedeutung sich erst auf Grund der zu machenden Erfahrungen genauer wird abgrenzen lassen.

Die Exactheit der elastometrischen Messungen sowie die Reproducirbarkeit der Resultate darf im Allgemeinen befriedigend genannt werden. Am unbelebten Material erhält man mit dem Apparat in der bequemsten Weise vorzüglich genaue und reine Curven. Bei der Messung am Lebenden aber macht sich die Schwierigkeit der absoluten Ruhigstellung oft sehr störend bemerkbar. Eine Höhenverschiebung des gemessenen Körpertheils um 1 mm wird in der Curve, natürlich auch in der Controlcurve des Tasters C, als Deviation von 1 cm gezeichnet. Die Handhabung des Apparates erfordert daher Ruhe und Geduld vom Untersucher und Untersuchten. Zunächst ist der zu messende Körpertheil, z. B. der Arm für die Untersuchung der dorsalen Handgelenksgrube bei völlig zwangloser und bequemer Körperhaltung des sitzenden Patienten auf eine harte, absolut unnachgiebige Unterlage zu legen, und dort in der gewünschten Lage durch Anlehnung des knöchernen Ellbogens an ein hartes Widerlager festzustellen. Für die Ruhigstellung der Hand hat sich mir ein verstellbares „Metallbett“ sehr nützlich erwiesen, in dem das Handgelenk an den seitlichen knöchernen Vorsprunge des Unterarms fixirt sowie durch die Unterlegung eines gewölbten Metallkissens in einer bestimmten mittleren Stellung gestützt wird. Dabei sind die Finger ohne Muskelspannung leicht gekrümmt zu halten, event. ebenfalls noch durch ein kleines Widerlager von distal her zu fixiren. Beim Bein bin ich ähnlich verfahren, nur habe ich hier zumeist wegen der dieser Extremität offenbar zukommenden grösseren Fähigkeit des Ruhighaltens mit einer einfachen festen Lagerung auskommen können. Es war aber stets nöthig, auf volle Ruhe im Zimmer zu achten. Der Patient muss seinen Blick, am besten träumend, ruhig stellen, und darf durch keinen Vorgang im Zimmer aus der gewollten Ruhe abgelenkt werden. Bei dieser Art der Untersuchung ist mir aber im Allgemeinen bei nicht zu nervösen Personen die Messung befriedigend gelungen, zumeist wurden die Resultate mit der Dauer des Untersuchens zunehmend freier von äusseren Störungen, so dass es sich gelegentlich empfiehlt, mit einem Blindversuch zu beginnen.

Eine ständige genaue Beachtung verdient noch bei der Messung die mögliche Reibung im Apparat. Besonders ist auf das leichte Gleiten des Schreibstiftes am Papier der Trommel zu achten, event. durch einen leichten Druck am Schwebebalken des Apparats die volle Beweglichkeit des Schreibers zu prüfen, sowie auf die gleiche Weise am Schluss der Messung das Einrücken in die wahre Endgleichgewichtslage zu controliren.

Es sei schliesslich noch bemerkt, dass das Eigengewicht des Tasters bei meinen Versuchen 5 g betrug. Der hierdurch ausgeübte leichte Eigendruck des Tasters erwies sich als nöthig, weil bei gewichtslos ausbalancirtem Taster keine vergleichbaren Anfangseinstellungen zu erhalten waren.



Ergebnisse der elastometrischen Messungen am Lebenden.

Dass der charakteristische Curvenunterschied zwischen der „vollkommenen Elasticität“ und dem elastisch geschwächten Zustand auch beim Lebenden von dem Apparat herausgebracht wird, ist schon im vorstehenden Abschnitt an dem Gegensatz des gesunden und des ödematösen Gewebes mit den Curven 1 und 2 der Tafel III belegt worden. Zweifellos zeigt die Curve 1, dass hier die Elasticität für die Art ihrer Beanspruchung eine vollkommene war, und ebenso deutlich beweist Curve 2, dass das ödematöse Gewebe bei seiner Aufgabe versagte. Wie gross aber ist die elastische Anforderung, die normalerweise restlos vom gesunden Gewebe ertragen wird? Es ist dies eine Frage von grundlegender Bedeutung. Sie ist wichtig, aber zugleich schwierig, unter Anderem weil die Begriffe der vollkommenen und unvollkommenen Elasticität keine absoluten Gegensätze sind, sondern immer nur das jeweilige Verhalten gegenüber einer bestimmten elastischen Leistung charakterisiren. Ein Gewebe, welches bei einer Belastung a die volle Elasticität zeigt, wird stets bei einem gewissen Multiplum der Belastung a als unvollkommen elastisch versagen. Es ist für jeden vollelastischen Körper eine Grenze gegeben, bei der die Vollkommenheit der Elasticität aufhört und mehr oder minder stark die bekannten Störungen einsetzen. Curve 3 der Tafel möge dieses Verhalten an der Originalcurve eines Gesunden demonstriren.

Man ersieht unter Beachtung der Controllinie, dass bei 25 und 50 g Belastung die Gewebselasticität eine vollkommene ist, dass diese Vollkommenheit aber bei 75 g versagt. Mit der Gewichtsangabe allein ist die Grösse der elastischen Beanspruchung nun noch nicht definirt. Dazu bedarf es weiterer Ergänzungen, zunächst die Angabe des Querschnittes der belastenden Fläche. Diese hat bei dem Taster des Apparats eine Grösse von ca. 50 qmm (Radius der Scheibe = 4 mm). Da dieser Werth für alle unsere Messungen constant ist, darf die erneute Anführung im Weiteren unterbleiben. Schliesslich muss noch die Zeitdauer der Belastung genannt sein; denn auch sie ist für das Ergebniss der Versuche von grösster Wichtigkeit. Es ist einleuchtend, dass eine langdauernde Belastung selbst dort gelegentlich zum „Elasticitätsverlust“ führen kann, wo eine kurzfristige ein normales Verhalten ergab, und dass ferner beim Vorhandensein einer Schädigung der Elasticität die Grösse des gemessenen Verlustes mit der Dauer der Belastung im Versuch zunimmt. Bei unseren Versuchen hat die Zeit der Belastung zumeist 1 oder 2 Minuten betragen. Aus den Curventafeln ist die Zeit im Einzelnen stets leicht zu ersehen, da die Umdrehung der Trommel so erfolgte, dass 15 mm = 1 Minute sind.

Nach meinen Messungen kann nun das Verhalten der Elasticität auf Curve 3 der Tafel als ein mittlerer Durchschnittswerth für den Gesunden gelten. Zwar habe ich auch häufiger bei kräftigen Männern Gewebe gefunden, die 75 g Belastung und mehr für 2 Minuten ohne jede Störung der Elasticität ertrugen. Doch ist es mir richtiger erschienen, diese Verhältnisse als extrem gute anzusetzen und den Normalwerth bei einer Grenze anzunehmen, bei der das Gros der untersuchten Gesunden noch die volle Elasticität aufwies. Diese niedere Grenze habe ich noch des-



wegen bevorzugt, weil mir die Gefahr von Trugschlüssen bei zu hoch genommener Belastung vorerst weit erheblicher schien, als der Nachtheil bei den kleinen Gewichten. Denn für eine erste Untersuchung ist es weniger wichtig, die kleineren und kleinsten Anomalien festzulegen; vielmehr musste vor Allem die Gefahr vermieden werden, dass Werthe von der unteren Grenze des Normalen bereits als pathologische gerechnet wurden.

Auf Grund meines bisherigen Materials (ca. 200 Messungen) scheint es mir nun statthaft, die 50 g-Grenze bei einer Belastungszeit von 1—2 Minuten als das geeignetste Maass für die Unterscheidung von normalen und anomalen Elasticitätsverhältnissen des menschlichen Bindegewebes gelten zu können. Eine solche Belastung pflegt an der „Handgelenksgrube" oder auch an anderen Orten von Gesunden ohne Elasticitätsverlust ertragen zu werden. Eine Curve, die den Versuch bei einem gesunden, nicht gerade kräftigen jungen Mann in vierfacher sofortiger Widerholung zeigt, ist auf der Tafel als Curve 4 reproducirt.

Wie man sieht, ist bei dem ersten (1 Minute) und zweiten ($1^1/_3$ Minute) Versuch die Elasticität eine vollkommene. Erst bei der dritten und noch mehr bei der vierten (2 Minuten!) Belastung macht sich ein kleines Manko in der Elasticität bemerkbar. Gerade wegen dieser kleinen Verluste hat diese Curve hier ihre Wiedergabe gefunden. Denn solchen minimalen Störungen begegnet man häufiger, und zwar selbst schon im ersten Versuch bei anscheinend völlig gesunden Individuen. Auch sie sind übrigens — eine genügende Beherrschung der Technik vorausgesetzt — vollkommen reproducirbar, d. h. sie sind nicht Fehler der Messung, sondern offenbar den betreffenden Individuen eigentümlich. Es sei aber hier ausdrücklich bemerkt, dass ich vorerst solche minimalen Abweichungen vom vollkommenen elastischen Verhalten (1—1,5—2 mm der Abb.) noch unter den Gesammtbegriff des Normalbefundes eingereiht habe. Mit dieser Beschränkung aber glaube ich den obigen Wert $\frac{P}{q} = \frac{0{,}050\ \text{kg}}{50\ \text{mm}}$ (bezogen auf die Zeit von 1—2 Minuten) im vorläufigen Sinne als Normalmaass für meine Versuche statuiren zu dürfen.

Stark abweichend von dem bisher Geschilderten ist das Verhalten der ausgesprochenen, aber fast ebenso auch der nur leicht angedeuteten Oedeme, deren Curventypus bereits in der Curve 2 der Tafel gegeben wurde. Entsprechend der alten Beobachtung A. Landerer's (s. o.), dass die Elasticitätsstörung beim Oedem und bei der Entzündung in der Richtung einer Steigerung der Nachgiebigkeit besonders für kleine Belastungen liegt, konnte auch ich am Lebenden elastometrisch feststellen, dass schon bei den kleinsten Gewichten die Elasticitätsstörung des Oedems in der typischen Art zur Beobachtung kommt, wie es die Curve 5 bei der intermittirenden, schrittweise ansteigenden Belastung in schöner Weise und in starken Contrast zum Verhalten auf Curve 4 der Tafel zeigt.

Wichtiger aber als die einfache Thatsache der differenten Curvenschreibung des gesunden und des ödematösen Gewebes ist der Umstand, dass die elastometrische Untersuchung eine zahlenmässige Feststellung der Elasticitätsstörung des Oedems ermöglicht und somit eine objective



Unterlage für eine vergleichende Controlle an die Hand giebt. Ueber die Höhe und Differenz der gefundenen Werthe (2 Minuten) möge die beigegebene kleine Tabelle orientiren:

	Elasticitätsverluste		Bemerkungen
	Handgelenksgrube pCt.	Fuss hint. Malleolus pCt.	
Nephritis:			
Frl. Br. (No. 7)	25	—	Oedem nur noch eben palpabel
K. (No. 16 u. 17)	8	27	Oedem am Fuss eben nachweisbar; an der Hand nicht palpabel
B. (No. 13)	—	46	Oedem stark ausgebildet
U. (No. 14)	—	43	Oedem stark ausgebildet
R. (No. 34 u. 35)	33	29	Oedem noch eben palpabel
Herzfehler:			
H. (No. 24 u. 25)	—	23	Oedem am Fuss ganz leicht angedeutet

Bei manifesten Oedemen sind somit die Werthe für die Elastitätsverluste sehr hohe. Besonders interessant aber ist es, dass bei dem Patienten K. dieser Tabelle an der Hand, obwohl hier mit der üblichen Methodik keine Spur von Oedem zu bemerken war, ebenfalls ein deutlicher Elasticitätsverlust gefunden wurde. Diese Ueberlegenheit der elastometrischen Untersuchung über die palpatorische Belastung ist nun keineswegs eine Einzelerscheinung; sondern es hat sich an sehr zahlreichen Nephritikern mit Regelmässigkeit bestätigt gefunden, dass immer noch geraume Zeit über den Termin hinaus, bei dem die abnehmenden Oedeme für die Palpation verschwanden, elastometrisch deutliche, z. Th. sogar sehr beträchtliche Elasticitätsverluste nachgewiesen werden konnten. Werthe von 20 pCt. und darüber gehören nicht zu den Seltenheiten. Diese Elasticitätsverluste halten zumeist auch nach klinischer Besserung resp. Heilung der Nephritis noch lange an, sie können daher fürderhin als ein wichtiges Kriterium dieser Erkrankung für das Stadium ihrer Latenz verwerthet werden. Die Curven 6, 7 und 8, welche die Elasticitätscurven eines Patienten mit chronischer Nephritis (aber ohne jede Spur von palpablen Oedemen!) bringen, mögen als Beleg dieses wichtigen Befundes dienen. Bei Herzkranken fanden sich ähnliche Verhältnisse; auch hier lagen die Grenzen der elastometrischen Nachweisbarkeit von Störungen weit jenseits derjenigen der bisherigen Palpationsmethoden, so dass der Elastometrie sowohl für die Frühdiagnose als auch zur Beurtheilung des Heilungsgrades der genannten Krankheitsgruppen ein klinischer Werth sicher ist.

Bezüglich der Messungen an der Hand (Curve 6) sei nochmals auf die gute Uebereinstimmung der beiden kurz nach einander aufgenommenen Curven hingewiesen. Besonders aber verdient das Ergebniss der Curve 8 unsere Aufmerksamkeit. Diese Messung wurde abweichend von den andern nicht an einer Hautstelle mit knöcherner Unterlage, sondern an der Haut frei über dem dicken Wadenmuskel (20 cm oberhalb des



Knöchels) aufgenommen. Und doch scheint das erhaltene Resultat unter Berücksichtigung der üblichen Oedemvertheilung recht gut den Erwartungen zu entsprechen. Dieses günstige Messungsergebniss hat mich veranlasst, einige weitere vergleichende Messungen auf musculärer Unterlage anzustellen; ihr Resultat sei (unter Mitanführung des Patienten St.) in der folgenden Tabelle angegeben:

	Knochen als Grundlage	Muskel als Grundlage
Student E. (No. 7)	Handgelenksgrube 0 pCt. Verlust	Wadenmuskel (Mitte) 0 pCt. Verlust
Patient Sch. (No. 30)	Handgelenksgrube 18 pCt. Verlust	Unterarm, laterale Muskeln 11 pCt. Verlust
Patient R. (No. 34)	Fuss hinter Malleolus ext. 29 pCt. Verlust	Wade (mediale Seite) 25 pCt. Verlust
Patient St. (No. 26) (l. v.)	Fuss hinter Malleolus ext. 23 pCt. Verlust	Wade medial, 15 cm oberhalb des Knöchels 16 pCt. Verlust

Man ersieht, dass die zahlenmässige Uebereinstimmung keine schlechte ist. Bei den drei Patienten mit der Elasticitätschädigung liegt zudem der geringere Werth des procentischen Elasticitätsverlustes stets auf derselben Seite der Tabelle, d. h. bei der Messung über dem Muskel und damit zugleich über derjenigen Stelle, an der nach Maassgabe der allgemeinen Oedemvertheilung die geringere Störung zu erwarten ist. Es scheint demnach, dass selbst die Messung über dem Muskel noch leidlich richtige Resultate verbürgt und dass auch hier ziemlich allein der Elasticitätsverlust des Bindegewebes gemessen wird, mag dies nun auf einem Intactbleiben der elastischen Eigenschaften des Muskels während der Nephritis beruhen oder auch einfach in der geringen Einsinktiefe des Tasters seine Ursache haben.

Einige orientirende Messungen habe ich ferner am entzündlichen Oedem vorgenommen. Auch hier trat die Ueberlegenheit der instrumentellen Elastometrie aufs Deutlichste zu Tage. Denn regelmässig wurden in der Peripherie des Entzündungsherdes noch weit über die Zone der erkennbaren Schwellung hinaus deutliche Elasticitätsverluste gefunden. Diese Beobachtung ist nicht ohne theoretisches Interesse, da sie uns zeigt, dass die schädigenden Wirkungen einer localen Entzündung sich häufig über erheblich weitere Bezirke des Bindegewebes erstrecken, als man auf Grund des klinischen Befundes oder auch der mikroskopisch-anatomischen Untersuchung anzunehmen gewohnt ist. Denn, um ein Beispiel zu erwähnen, dürfte es schwer fallen, bei einem kleinen periostalen Zahnabscess, wo die klinisch erkennbare Schwellung nur einen geringen Theil der Wange einnahm, in der anscheinend völlig unbetheiligten Stirnhaut mit dem Mikroskop eine pathologische Veränderung wahrzunehmen; und doch zeigte mir in solchem Falle die elastometrische Untersuchung am Lebenden eine sehr deutliche Einbusse an Elasticität (18 pCt.), die nach 8 weiteren Tagen verschwunden war[1]). Aber auch für rein prak-

1) Vergl. hierzu u. a. die früheren Ausführungen betreffs der Zone des latenten Oedems und dessen Bedeutung für die Wirkungsart des Priessnitz'schen Umschlages [Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 18 (Schade)].



tische Fragen kann diese Methodik von Werth werden. Wegen der grossen Empfindlichkeit ihrer Ausschläge verdient sie zur Beurtheilung von Fällen herangezogen zu werden, in denen der Nachweis von krankhaften Erscheinungen entzündlicher Art wegen des geringen Grades ihrer Ausbildung Schwierigkeiten bereitet. Auch hier sei ein Beispiel angeführt: Bei einer Patientin mit rheumatischer Veranlagung, die während ihres Aufenthaltes in der Klinik plötzlich über Schmerz im linken Knie klagte, ohne dass sich klinisch ein entsprechender Befund erheben liess, habe ich eine vergleichende Messung beider Kniee an der Haut vor der Quadricepssehne vorgenommen und dabei eine die Klagen objectiv bestätigende Differenz im elastischen Verhalten des Bindegewebes (Verlust fast 10 pCt.) festgestellt. Die Methode der Elastometrie fordert somit sehr zu einer weitgehenden Verwendung zu diagnostischen Zwecken heraus. Allerdings dürfte bei dem heutigen Stand ihrer Ausbildung leider noch die Eingangs geschilderte Schwierigkeit und Umständlichkeit in der Gewinnung guter Messungsresultate ein mehr oder weniger grosses Hemmniss für die Einführung in die allgemeine Praxis bedeuten. Doch steht zu hoffen, dass eine weitere Vervollkommung der technischen Seite des Apparates zumal bei möglichst allseitiger Mitarbeit bei den hier vorliegenden Aufgaben diesem Uebelstande abhelfen wird.

Das Problem der Elasticitätsschädigung des Bindegewebes ist offenbar sehr allgemeiner Natur. Es findet auch in den bisher behandelten Fragen, welche die Nephritiden, die Herzinsufficienzen und Entzündungsprocesse betrafen, noch nicht seine Begrenzung. Denn obwohl eine systematische Untersuchung noch aussteht, bin ich bei den mehr gelegentlich vorgenommenen Messungen an verschiedenartigen Kranken nicht ganz selten stark ausgeprägten Elasticitätsverlusten begegnet, so beim Myxoedem (Handgelenksgrube 22 pCt., Unterarm auf Muskel 12 pCt.), bei septischem Fieber ohne Oedeme (Fuss hinter Malleolus 26 pCt., Handgelenksgrube 12 pCt.), bei perniciöser Anämie (Handgelenksgrube 12 pCt.) und bei schwerer diabetischer Acidosis wiederum ohne Anzeichen von Oedemen (Handgelenksgrube 18 pCt., Unterarmmitte auf Muskel 11 pCt., Unterschenkel auf Muskel 29 pCt.). Auch bei alten Individuen, speciell solchen mit welker Haut und schlaffer Muskulatur, ergab mir die Elasticitätsprüfung unter den genannten Bedingungen, besonders bei Messung auf muskulärer Unterlage, ausgeprägte Verluste.

Wenn auch zu einer kritischen Beurtheilung dieser Befunde zur Zeit noch die Grundlagen fehlen, so möchte ich doch bereits einen Punkt hervorheben. Bei Verfolg der zuerst mitgetheilten Messungsergebnisse, deren Material sich auf nephrogene, cardiogene und local-entzündliche Circulationsstörungen bezog, konnte der Gedanke entstehen, dass eben diese Circulationsstörung zugleich die Ursache der Elasticitätsschädigung war. Diese Anschauung aber scheint mir, wenigstens in allgemeiner Anwendung, nicht begründet zu sein. Denn eine Proportionalität zwischen dem Grade des Oedems und der Höhe des Elasticitätsverlustes ist keinesfalls die Regel. Vielmehr wurden unter den zuletzt angeführten Kranken mehrfach gerade die hohen Werthe der Elasticitätsschädigung an Extremitäten beobachtet, die bei der Untersuchung statt eines ödematösen

Eindruckes einen direct eingetrockneten Habitus zeigten und auch nachweislich in den Zeiten vorher nicht mit Oedemen behaftet gewesen waren. Ich möchte daher glauben, dass Oedem (resp. Praeoedem) und Elasticitätsverlust nicht zwei mit Nothwendigkeit einander zugehörige Zustandsformen sind, sondern dass die Elasticitätsstörung des Bindegewebes sich auch unabhängig von der das Oedem charakterisirenden Flüssigkeitsanhäufung ausbilden kann. Auch die allgemeine Colloidchemie spricht sehr für diese Anschauung. Denn ein gleiches gesondertes Verhalten zeigen ganz allgemein bei den Colloiden die Erscheinungen der Quellung resp. Entquellung und die Vorgänge der Auflösung resp. Fällung. Auch sie gehen häufig parallel, folgen aber im Einzelnen durchaus selbstständig getrennten Gesetzen.

Für die Beurtheilung der ganzen Frage dürfte es weiterhin von grösster Wichtigkeit sein, dass auch am völlig Gesunden vorübergehende Elasticitätsstörungen auftreten können. So sei erwähnt, dass ich bei 5 jungen Leuten, die ich vor, während und nach dem Genuss grösserer Mengen von Bier vergleichend untersuchte, zwei gefunden habe, deren Gewebselasticität (Handgelenksgrube) unter dem Einfluss der Zeche eine Einbusse erlitt. Zum Beleg ist die Curvenserie mit der intensivsten Störung (Student O., Handgelenksgrube, Belastung 75 g) auf der Tafel, Curve 9—11, wiedergegeben.

Während diese auffallende Elasticitätseinbusse nach Biergenuss eine keineswegs constante Erscheinung darstellt — unter 5 Fällen wurde sie dreimal vollständig vermisst — lässt sich nach intensivster Muskelanstrengung der Hand mit ziemlicher Regelmässigkeit eine Elasticitätsabnahme in der Handgelenksgrube nachweisen. Sechs Studenten, die ich sofort nach einstündigem angestrengtem Fechten elastometrisch untersuchte, ergaben sämmtlich bei der Belastung der Handgelenksgrube mit 50 g Verluste, die zwischen 7 und 20 pCt. sich bewegten, während die Ruhecontrolen des nächsten Tages normale Werthe lieferten. In weiteren Versuchen (an mir selber und 2 anderen Versuchspersonen) habe ich sodann die Arbeit der Hand lediglich auf Fingerbewegungen, d. h. auf möglichst kräftiges und bis zur völligen Muskelerschöpfung durchgeführtes Fingerbeugen und Fingerstrecken beschränkt, um die gewaltsame mechanische Beanspruchung der Bindegewebszüge der Handgelenksgegend nach Möglichkeit auszuschliessen. Der Erfolg blieb der gleiche: auch so entwickelten sich aus anfangs normalen elastischen Verhältnissen regelmässig Elasticitätsverluste, die mit ihren Werthen um 10 pCt. herum sich mehr oder minder deutlich von der Normalgrenze entfernten.

Wie im vorigen Kapitel (S. 382 und 387) entwickelt wurde, vermag neben dem zahlenmässigen Werth des Elasticitätsverlustes auch die Art der Curve wichtige Aufschlüsse über die elastisch wirkenden Kräfte zu geben. Um nach dieser zweiten Seite einen Einblick zu ermöglichen, ist es erforderlich, in längerer Versuchsdauer (etwa 8 Minuten) die Elasticitätscurve sich voll auszeichnen zu lassen. Dabei erhält man für die Zustände des ausgesprochenen Oedems Curven mit vorzugweise variirender Zeichnung der Entlastungscurve. Die beiden Extreme seien in den Curven 12 und 13 nach den Originalaufnahmen reproducirt.



Wie man aus den Curven ersieht, vollzieht sich nach Aufhören der Belastung die Annäherung an den ursprünglichen Zustand in recht verschiedener Weise. Zwar ist bei beiden Curven die Rückkehr nicht entfernt eine vollständige; wir haben es eben mit typischen Oedemen zu thun. Aber in der Curve 12 findet das Einrücken in das überhaupt erreichbare Niveau der möglichen Annäherung sehr schnell statt, die Curve gewinnt schon mit der ersten Minute so ziemlich die horizontale Richtung. Ganz anders geht der Ausgleich nach Aufhören der Belastung bei der Curve 13 vor sich. Zwar haben wir im Anfang ebenfalls ein sofort einsetzendes schnelles Zurückgehen; diesem Anfangstheil aber schliesst sich, der langen gleichmässig schrägen Strecke der Curve entsprechend, ein Stadium an, in dem die den Ausgleich anstrebenden Kräfte mit einer immer noch grossen und dazu annähernd constanten Geschwindigkeit für längere Zeit wirksam bleiben. Nach den früheren Ausführungen (S. 382 und 383) repräsentirt nun Curve 12 eine Curve, die gut angenähert dem üblichen Verhalten einer „elastischen Nachwirkung" entspricht. Die der Curve 12 nachträglich beigezeichnete zweite Curve, welche aus dem mathematischen Ansatz $s = \frac{c}{t^a}$ bei dem gebräuchlichen Werth von $a = \frac{1}{5}$ abgeleitet wurde, möge diese leidliche Uebereinstimmung auch graphisch belegen. Diese Curvenart sei daher kurz als Elasticitätscurve („ε-Curve") bezeichnet. Was aber hat nun der abweichende Verlauf der Curve 13 zu bedeuten? Für die Annahme einer Abänderung der elastischen Kräfte, derart, dass sie aus sich heraus eine Ausgleichsbewegung mit langdauernd constant bleibender Geschwindigkeit zu Wege bringen könnten, sind in den Beobachtungen der Physiker nirgends Unterlagen zu finden. Die elastischen Kräfte bewirken vielmehr stets einen schnellen Ausgleich, der im Curvenbild durch das frühzeitige Einlenken zur Horizontalen charakterisirt ist. Es lag daher nahe, zur Erklärung unserer so abweichenden Curve 13 auf das Mitwirken etwaiger retardirender Einflüsse Bedacht zu nehmen. Eine solche Beeinflussung der elastischen Kräfte ist nun im ödematösen Gewebe recht wahrscheinlich. Denn beim Einsinken des belasteten Tasters in das ödematöse Gewebe findet nicht nur eine Anspannung der elastischen Formbestandteile statt, sondern es geht fraglos gleichzeitig eine Auspressung von Gewebsflüssigkeit und Lymphe[1]) vor sich, ein Vorgang, der sicherlich nicht mit der Geschwindigkeit eines normalen elastischen Ausgleichs rückgängig werden kann. Beim Oedem aber ist die Ausfüllung der Druckdelle, wofern kein Vacuum entstehen darf, an das Zurückströmen dieser zuvor ausgepressten Flüssigkeit gebunden. Das mit dem Aufhören der Belastung beginnende, nur langsam erfolgende, allseitige Wiedereinströmen der Gewebsflüssigkeit wird daher sein Tempo auch den zum Ausgleich strebenden Zugwirkungen der elastischen Kräfte aufzwingen. Versuche bei künstlicher experimenteller Reproducirung ähnlicher Ver-

1) Das Auspressen des Blutes kommt für diese Anomalie der Curve wohl kaum in Frage, weil das nachträgliche Wiedereinströmen des Blutes mit einer zu grossen Schnelligkeit erfolgt, um die beobachtete Verlangsamung erklären zu können.



hältnisse haben mir in der That die Characteristica der Curve 13 gegeben und zugleich die Möglichkeit des allmählichen Uebergangs in die ε-Curve bewiesen[1]). Es dürfte daher das Auftreten der Curven vom Typus Curve 13 beim Oedem das Vorhandensein leicht verschiebbarer Flüssigkeitsmengen anzeigen, weshalb ich für sie die Bezeichnung Strömungscurve = σ-Curve in Vorschlag bringe. Mit dieser Deutung steht das Ergebniss der Messungen der Relaxationszeit (siehe S. 384) für die beiden hier wiedergegebenen Fälle in gutem Einklang. Da der Gegendruck, den ein ödematöses Gewebe zu bieten vermag, stark von der Beweglichkeit der Flüssigkeit in demselben abhängen muss, so war fur den Patienten der ε-Curve die längere Fortdauer dieses Gegendrucks zu erwarten. Die schon oben mitgetheilte Messung betrug für den Patienten H. (ε-Curve) volle $5^1/_2$ Minuten, für den Patienten B. (σ-Curve) bei klinisch anscheinend gleichem Grade der Oedemausbildung dagegen nur $1-1^1/_2$ Minuten. Curvenform und Messung der Relaxationszeit scheinen somit vereint sehr wohl einen näheren Aufschluss über die Art eines Oedems bringen zu können. Herr Professor Lüthje hat mich auf die Möglichkeit einer klinischen Verwerthung dieser Unterscheidungen aufmerksam gemacht; es wird zu prüfen sein, ob es der Elastometrie gelingt, schon im Voraus bei intakter Haut die Indication zur Punction oder Scarification eines Oedems richtig zu bestimmen. Die Untersuchung ist im Gange.

Allgemein betrachtet, eröffnet sich in den vorstehenden Untersuchungen eine neue Methodik, welche mit den oben gemachten Einschränkungen in ähnlicher Art, wie es die Messung der Viscosität für die Flüssigkeiten des Körpers schon seit Längerem gestattet, nun auch für die gelartig-festen Bestandtheile der Gewebe durch die Bestimmung von physikalischen Werthen Aufschlüsse über ihre Zustandsform ermöglicht. Wie ich schon 1909 in einer Arbeit über „Colloidchemie und Balneologie“[2]) hervorgehoben habe, ist die Ausarbeitung solcher specifisch colloidchemischer Methoden für die Nutzbarmachung der grossen Fortschritte, welche die Colloidchemie der Medicin so verheissungsvoll dar-

1) Zu diesen Versuchen habe ich dünnwandige Gummiblasen (Fingerlinge) benutzt, welche mit Wasser und einem Stück Schwamm gefüllt und sodann zugebunden wurden. Wenn nun eine derartig gefüllte, nur in loser Spannung befindliche Gummihülle durch vielfache Nadelstiche siebartig durchlocht und sodann unter Wasser gebracht wurde, konnte sie für die Elasticitätsprüfung als Modell eines Gewebes mit mehr oder weniger leicht fliessendem Gewebssaft dienen. Aehnlich wie beim ödematösen Gewebe drängte die Belastung mit einem Gewicht das Wasser aus der Schwammmasse durch die Poren der Hülle allseits heraus, während das Wasser beim Aufhören der Belastung durch die elastischen Ausgleichskräfte des Schwammes wieder in den Raum, aus dem es soeben verdrängt war, zurückgesogen wurde. Waren die Poren sehr gross, so zeigte sich elastometrisch die normale Curve der Schwammelasticität in reiner Form (ebenso wenn die Durchlochung der Gummihülle überhaupt unterblieben war). Wurden aber Poren in geeigneter mittlerer Zahl und Grösse angelegt, so trat eine ausgesprochene Verzögerung des elastischen Ausgleichs ein und dem Elasticitätsausgleich wurde das zeitliche Verhalten der Rückströmung des Wassers aufgezwungen, die Curve zeigte einen Charakter wie auf Curve 13 (Strömungscurve).

2) Medic. Klinik. 1909. No. 29 u. 30.

bietet, eine dringende Nothwendigkeit. Es besteht kein Zweifel, dass für viele der neuen Fragen, welche die Colloidchemie in die Medicin hineinträgt, das bewährte Rüstzeug der heutigen klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungsmethode nicht ausreichend sein kann. Denn die feineren intravitalen Schwankungen im Gelzustand der intracellulären Gallerten und ebenso der Zellcolloide selber, wie sie als Folge der verschiedenartigen Beeinflussung durch ein in seiner Zusammensetzung inconstantes Milieu zu erwarten sind, dürften sich zum chemischen oder mikroskopischen Nachweis nur schlecht eignen. Im elastischen Verhalten aber scheint sich ein erstes adäquates Mittel zu bieten, um auch kleinere colloidchemische Anomalien der Körpergewebe festzustellen und messend zu vergleichen. Die Elastometrie sei daher in ihrer Anwendung nicht auf die Klinik und die intravitale Messung des Bindegewebes beschränkt, sie verdient vielmehr — vielleicht in zu modificirender Gestalt — ganz allgemein in der Hand des Pathologen ein Hilfsmittel zu werden, um auch an den Innenorganen des Körpers, wie Leber, Niere, Gehirn etc., über die Grenzen der Palpationsdifferenzen hinaus Aufschlüsse über die Abweichungen im colloiden Verhalten zu geben. Dann aber kann die Elasticitätsstörung zu einem generellen Frühsymptom bei Organerkrankungen werden, welches sich vor vielen andern durch die ausserordentlich grosse Empfindlichkeit seines Nachweises auszeichnet.

Auch die klinische Bedeutung der Elastometrie ist in der vorliegenden Mittheilung nur in einigen ersten Richtungen gewürdigt. Die Absteckung der Grenzen ihrer praktischen Verwerthbarkeit kann erst im Laufe der Zeit erfolgen, zumal da auch hier ein grösserer Kreis von Fragen der verschiedensten Gebiete von dieser Untersuchungsart berührt scheint.

Lediglich noch bezüglich eines Punktes von klinischem Interesse möchte ich eine Bemerkung anfügen. Die Herabsetzung der Bindegewebselasticität bei der Nephritis scheint mir ein neuartiges Moment in die oft discutirte Frage nach der Ursache der arteriellen Blutdruckerhöhung der Nephritiker zu bringen. Aus den Untersuchungen Landerer's (siehe oben S. 374 u. 375) wissen wir, dass im Capillarsystem $^1/_2$ bis $^2/_3$ des Blutdrucks vom umgebenden Gewebe, d. h. in erster Linie vom Bindegewebe getragen wird und dass die Elasticität dieses Gewebes es ist, die nachgebend den pulsatorischen Druck der Systole auffängt, um ihn während der Diastole dem strömenden Blut als lebendige Kraft zurückzugeben. Wenn dem aber so ist, dann muss eine jede Schädigung der Elasticität dieses Gewebes als ein Verlust der strömenden Kräfte im Capillarsystem bemerkbar werden. Denn jede, auch schon die kleinste Elasticitätseinbusse des Bindegewebes bedeutet für die Blutbewegung in den Capillaren eine Annäherung an das System der starren Röhren; sie wird daher wegen der gesetzten Strombehinderung rückläufig zur Erhöhung des Blutdrucks der Arterien führen. Bei der ständigen Wiederholung dieses Aufstossens der Blutwelle auf ein abnorm starres System von Capillaren verbleibt allmählich in den Arterien eine steigende Menge gestauten Residualblutes, welche den Puls an der diastolischen Rückkehr zur Norm verhindert und sich am Herzen als klappender zweiter Aortenton



bemerkbar machen muss. In letzter Linie hat aber neben den Arterienwänden das Herz den Kräfteausfall durch die Elasticitätsstörung des Bindegewebes zu tragen: Die Hypertrophie setzt ein als Beweis des compensatorischen Ausgleichs. Was hier theoretisch als Frage der Elasticitätsstörung des Bindegewebes entwickelt wurde, giebt in der That gerade die hervortretenden Characteristica der nephritischen Circulationsstörung wieder. Es erscheint daher — wenigstens für eine Zahl der Fälle — möglich, dass in der Bindegewebsschädigung, wie sie die Nephritis begleitet, die lange gesuchte Ursache der Drucksteigerung zu finden sein könnte. Auch hier muss ich mich vorerst mit dieser Andeutung begnügen. Denn bevor ein ausreichendes Material vergleichender Messungen vorliegt, ist es nicht möglich, über den Grad des Mitwirkens dieses neuen Factors zu entscheiden. Jedenfalls aber wird man selbst bei kleinsten Aenderungen der Gewebselasticität mit der Negirung jeden Einflusses auf die Blutcirculation vorsichtig sein müssen, da die Wirkung der Elasticitätsschädigung an der empfindlichsten Stelle des Kreislaufsystems, an dem Ort des grössten Gesammtquerschnitts der Blutbahnen einsetzt; denn der Radius der Arterien erscheint in der Formel für die Arbeit des Herzens in der 4. Potenz[1]). — Die weitere Bearbeitung dieser Frage ist in Angriff genommen.

Zusammenfassung.

1. Die elastischen Eigenschaften des Bindegewebes, über deren bisherige Kenntniss eine kurze Zusammenstellung gegeben wurde, erhalten durch die Feststellung, dass die Elasticität der Gele mit dem colloidchemischen Zustand derselben ganz allgemein in engem Zusammenhang steht, eine erhöhte Bedeutung.

2. Es wurde eine instrumentelle Methodik — Elastometrie — ausgearbeitet, die eine objective und zahlenmässige Festlegung des Grades der elastischen Vollkommenheit des Bindegewebes intra vitam ermöglicht und an Empfindlichkeit die bislang übliche Methode der Palpation bei Weitem übertrifft.

3. Als Maasse wurden benutzt 1. die Relaxationszeiten und besonders 2. die aus den instrumentell registrirten Elasticitätscurven direct zu entnehmende Grösse des Elasticitätsverlustes in Procenten.

4. Es wurde ein wenigstens vorläufiger Normalwerth für das Bindegewebe des Gesunden aufgestellt.

5. Bei Kranken konnten häufig und zum Theil in hohem Grade Abweichungen von der elastometrischen Norm constatirt werden, selbst in Fällen, wo die Palpation keine Spuren einer Störung erkennen liess.

6. Die Methode erwies sich besonders werthvoll zur Erkennung der Praeoedeme bei Herz- und Nierenkranken; jedoch wurden ebenfalls bei sonstigen Erkrankungen und unter speciellen Bedingungen auch bei Gesunden elastometrisch Abweichungen aufgefunden.

---

1) Citirt nach L. Krehl, Pathologische Physiologie. 1904. III. Aufl. S. 38.

7. Es ergab sich als wahrscheinlich, dass auch im lebenden Körper die Elasticitätsstörungen nicht nothwendig an die Bedingung eines abnormen Wassergehalts des Gewebes (Oedem, Praeoedem) gebunden sind, sondern dass sie auch ohne solche Bedingung vorkommen können.

8. Bei den Elasticitätscurven liess sich ein zwiefacher Typus erkennen, die ε-Curve (= reine Elasticitätscurve) und die σ-Curve (= Strömungscurve).

9. Es wurde kurz auf einige weitere Fragen hingewiesen, in denen möglicherweise die Elastometrie für die klinische Medicin werthvolle Aufschlüsse zu bringen vermag.

10. Die Elasticitätsschädigung stellt ganz allgemein ein klinisch-pathologisches Symptom dar, welches besonders für die Erkennung nur geringgradig ausgebildeter Krankheitsveränderungen der Gewebe von Wert ist.

Erläuterung zu den Curven auf Tafel III.

Curve 1. Normalcurve des Gesunden.

Curve 2. Curve des Oedems.

Curve 3. Variirte Belastung beim Gesunden. — Die mit ×-Linie ist durch eine äussere Störung veranlasst, sie hat, soweit sie unterhalb der Curvengrundlinie **T** liegt, nichts mit der Elasticitätscurve zu thun.

Curve 4. Wiederholte Belastung beim Gesunden.

Curve 5. Wiederholte steigende Belastung beim Oedem. — Die Bezeichnungen am Anfang der Curvenzeichnung bedürfen kurz der Erklärung: Mit „0-Stand" ist die Einstellung bezeichnet, die der Taster auf der Haut einnimmt, wenn sein Eigengewicht durch eine Belastung am Hebelarm des Schreibers bis zum Nullwerth ausbalancirt ist. Der erste kleine Anstieg der Curve ist sodann durch das Eigengewicht des Tasters von 5 g bedingt. Man erkennt leicht schon bei dieser Belastung die charakteristische schräge Curvenrichtung des Oedems. Die weiteren Zahlen geben sodann die Grösse der hinzugefügten Gewicht an.

Curve 6. Werth noch annähernd normal
Curve 7. 23 pCt. Elasticitätsverlust
Curve 8. 16 pCt. Elasticitätsverlust
} Elasticitätsverluste an einem Patienten ohne palpable Oedeme.

Curve 9. Vor Beginn des Trinkens
Curve 10. Nach Genuss von 1,5 Liter Bier
Curve 11. Nach Genuss von 2,4 Liter Bier (2 mal gemessen)
} Messung an einem anscheinend gesunden Studenten.

Curve 12. ε-Curve des Oedems.

Curve 13. σ-Curve des Oedems.



XXVI.

Aus der Therapeutischen Facultätsklinik der Universität Moskau.

Beiträge zur Urobilinfrage.

(III. Mittheilung.)

Von

G. Fromholdt und **N. Nersessoff.**

In mehreren Versuchsreihen hat der eine von uns[1]) zeigen können, dass gesteigerter Gehalt des Darmes an urobilinartigem Pigment nicht zu Urobilinurie führt, dass dagegen in den Darm gebrachtes Chromogen im Harn erscheint. Der Zusammenhang der Chromogene des Darms und des Harns war hierdurch experimentell wahrscheinlich gemacht. Es blieb aber vorläufig unaufgeklärt wie und wo das Chromogen im Stoffwechsel entstehe (im Darm durch Fäulniss oder in der Galle als Lebersecret). Wie bekannt wird meist angenommen, dass das Urobilinogen (resp. Urobilin), welches ein regelmässiger Bestandtheil menschlicher Galle ist, aus Bilirubin im Darm durch bakterielle Processe entsteht. Die Bedingungen, welche für diesen Entstehungsprocess nothwendig sind, bleiben unaufgeklärt. Wir haben versucht Näheres hierüber zu erfahren.

In erster Linie handelte es sich um die Frage, ob übermässiger Gehalt des Darms an Bilirubin zu grösserer Chromogenentstehung führen und hierdurch Ursache von Urobilinurie werden könne. Zur Entscheidung wählten wir eine Versuchsanordnung, die schon bei früheren Pigmentversuchen gebraucht wurde: Kranken mit völligem Choledochusverschluss, bei denen erfahrungsgemäss keine Urobilinurie auftritt, wurde Bilirubin gereicht und dabei untersucht, ob im Harn Urobilin auftritt. Zum ersten Versuch diente dieselbe Kranke I, an der festgestellt war, das eingegebenes Chromogen durch den Harn ausgeschieden wird[1]). Das Bilirubin nimmt die Kranke gelöst in alkalischem Wasser, dem Sirup.' simpl. und ein Eigelb zugesetzt ist. Die angeführte Menge wurde in drei Malen genommen; vor jeder Einnahme trinkt die Kranke ein halbes Glas alkalisches Wasser (Borshom). (Siehe nebenstehende Tabelle I.)

Die Technik des Urobilinnachweises war dieselbe wie früher[1]).

Das völlig negative Ergebniss forderte auf, den Versuch zu wiederholen und womöglich in einer Form, die den natürlichen Verhältnissen nachgebildet ist. Wir verzichteten auf die Darreichung von reinem Pigment und versuchten Schweinegalle in zwei Fractionen zu zerlegen, von denen die eine neben verschiedenen farblosen Körpern den

1) Fromholdt, Diese Zeitschr. 9. Bd.



1. Iw-wa., Cancer hepatis mit völligem Choledochusverschluss.

1911	Urobilin und Chromogen im Harm	Bemerkungen
24. 1.	0	Bekommt 0,2 Bilirubin in drei Portionen
25.	0	„ 0,2 „ „ „ „
26.	0	„ 0,2 „ „ „ „
27.	0	„ 0,2 „ „ „ „
28.	0	„ 0,2 „ „ „ „
29.	0	„ 0,2 „ „ „ „
30.	0	„ 0,2 „ „ „ „
31.	0	„ 0,2 „ „ „ „
1. 2.	0	Kein Pigment mehr
2.	0	„ „ „
3.	0	„ „ „

grössten Theil der Pigmente enthielt, die andere wenig gefärbt war. Zum Ziel führte folgendes Verfahren: Frische Schweinegalle wurde im Vacuum bei 60—70° zur Trockne eingedampft, die zurückgebliebene trockene Masse aus der Schale gekratzt, gepulvert und mit Aether extrahirt. Der gelbliche Aetherauszug enthielt viel Cholesterin und wurde abgegossen. Das extrahirte Gallenpulver wurde mit Alkohol (95°) übergossen, nach 24 Stunden der alkoholische Auszug angesäuert (Essigsäure), mit Chloroform und viel Wasser versetzt und das sich abscheidende dunkel gefärbte Chloroform im Scheidetrichter abgelassen. Durch frisches Chloroform wird ein weiterer Theil der Pigmente entzogen. Die vereinigten Chloroformlösungen werden einige Male mit alkoholhaltigem Wasser gewaschen, durch ein trocknes Filtrum filtrirt und das Chloroform auf dem Wasserbade abgedampft. Der hinterbleibende Rückstand lässt sich zu Pillen formen (à 0,5), welche von dem Kranken bis zu 12 Stück genommen wurden. Die eingenommenen Pillen konnten in den Faeces nicht gefunden werden.

2. W. B., Cancer pancreatis. Icterus.
Im Harn und Faeces nie Urobilin angetroffen.

1911	Urobilin und Urobilinogen im Harn	Bemerkungen
25. 10.	0	Pigmentpillen 0,5 × 6
26.	0	„ 0,5 × 4
27.	0	„ 0,5 × 6
28.	0	„ 0,5 × 4
29.	0	„ 0,5 × 4
30.	0	„ 0,5 × 8
31.	0	„ 0,5 × 8
1. 11.	0	„ 0,5 × 10
2.	0	„ 0,5 × 12
3.	0	„ 0,5 × 12
4.	0	„ 0,5 × 12
5.	0	„ 0,5 × 12
6.	0	„ 0,5 × 12
7.	0	„ 0,5 × 12
8.	0	„ 0,5 × 12
9.	0	„ 0,5 × 12
10.	0	Keine Pillen mehr
11.	0	„ „ „

Also auch in dieser Versuchsform erwies sich die Bilirubinzufuhr zum acholischen Darm ohne Einfluss auf den Urobilingehalt des Harns. Das dritte Experiment, welches an demselben Kranken gemacht wurde, hatte zur Aufgabe, den Müller'schen Versuch mit Galle anzustellen, der die ätherlöslichen Substanzen entzogen sind. Hierzu wurde eine abgemessene Quantität ganz frischer Schweinegalle mit Essigsäure schwach angesäuert und mit frischen Portionen Aether so lange ausgeschüttelt, bis im Aether die Ehrlich'sche Reaction mit Dimethylaminobenzaldehyd garnicht oder nur ganz schwach ausfiel. (Gewöhnlich genügten hierzu 5 Ausschüttelungen mit dem halben Volumen Aether.) Die ausgeätherte Galle wurde im Vacuum bei niedriger Temperatur (unter 40°) vom Aether. befreit, mit schwacher Natronlauge aufgeklärt und per Schlundsonde in den Magen gebracht.

3. W. B. Derselbe Kranke, an dem Versuch 2 gemacht war.

1911	Urobilin und Urobilinogen im Harn	Bemerkungen
27. 11.	0	20 ccm Galle per os
28.	0	40 ccm " " "
29.	0	40 ccm " " "
30.	0	60 ccm " " "
1. 12.	0	60 ccm " " "
2.	0	60 ccm " " "
3.	0	60 ccm " " "
4.	0	60 ccm " " "
5.	0	Keine Galle mehr

Wird dagegen statt vorbehandelter frische Schweinegalle genommen, so gelingt der Müller'sche Versuch anstandslos.

4. Derselbe Kranke.

1911	Urobilin im Harn	Chromogen im Harn	Bemerkungen
12. 12.	0	0	40 ccm Galle
13.	+	?	60 ccm "
14.			
15.	++	++	80 ccm "
16.	++	++	80 ccm "
17.	schwach	schwach	Keine Galle
18.	0	0	" "

Aus den angeführten Versuchen geht noch einmal hervor, wie complicirt der Pigmentstoffwechsel ist. Um Urobilinausscheidung hervorzubringen, ist es durchaus ungenügend, dass sich Gallenfarbstoff im Darm vorfindet. Beweist der Müller'sche Versuch, dass Galle in den acholischen Darm gebracht, zu Urobilinausscheidung führt, so scheint aus Versuch 3 zu folgen, dass die ätherlöslichen Substanzen an diesem Phänomen betheiligt sind. Man kann sich ihren Einfluss entweder so

vorstellen, dass sie auf die bakteriellen Processe des Darms einwirken, oder dass von ihnen die Resorption abhängt, oder schliesslich auch so, dass das unter ihnen befindliche Urobilinogen der Galle der einzige Körper ist, auf dessen Anwesenheit im Darm es beim Müller'schen Versuch ankommt. In diesem Falle würde die alte Frage zu discutiren sein, ob das Urobilinogen in der Galle primär vorhanden ist und inwieweit die Leber am Process der Urobilinurie betheiligt ist. Die angeführten Versuche geben hierüber keine Entscheidung. Wir glauben nur festgestellt zu haben, dass Anwesenheit von grossen Mengen Bilirubin im acholischen Darm nicht genügend ist, um Urobilin im Harn erscheinen zu lassen.



XXVII.

Aus der Therapeutischen Facultätsklinik der Universität Moskau.

Beiträge zur Urobilinfrage.

(IV. Mittheilung.)

Von

G. Fromholdt und **N. Nersessoff.**

Untersuchungen auf dem Gebiete des Urobilinstoffwechsels sind durch verschiedene Umstände erschwert. Schon der Nachweis des Urobilins bietet nicht selten Schwierigkeiten. Es ist leicht, den fraglichen Körper im Harn zu entdecken. Schwieriger und unsicherer ist die Auffindung desselben in Galle und Faecalmassen und die Untersuchung des Blutes und der Körperflüssigkeiten erfordert noch complicirtere Maassnahmen. Indess ist gerade der Nachweis von Urobilin im Blut für die Entscheidung verschiedener Fragen des Urobilinproblems von besonderer Wichtigkeit und es hat nicht an Versuchen gefehlt, zu genanntem Ziel zu gelangen (1). Abgesehen von vereinzelten positiven Befunden ist das Resultat dieser Untersuchungen meist negativ gewesen. Wir nahmen unsere Untersuchungen auf, weil trotz der genannten Arbeiten die Frage nicht als endgültig entschieden angesehen werden kann.

Will man ganz sicher urobilinartige Stoffe nachweisen, so ist es immer nothwendig, dass alle drei cardinalen Eigenschaften des Urobilins zum Vorschein gelangen, nämlich: Typisches Spectrum in saurer Lösung, grüne Fluorescenz in ammoniakalisch-alkoholischer Lösung in Gegenwart von Zinksalzen und scharfes Band des Zinkurobilins hierbei. Nach vielfachem Probiren blieben wir bei folgender Technik stehen. Peinliche Sauberkeit ist wichtige Vorbedingung.

Mit einer dicken Hohlnadel wird eine gestaute Armvene durchstochen und das abfliessende Blut unter beständigem Rühren in einem Gefäss mit etwas Kaliumoxalatlösung aufgefangen (der Oxalatgehalt soll 1 : 1000 Blut betragen).

Wir entnahmen gewöhnlich 50—100 ccm Blut. Durch energisches Centrifugiren bekommt man klares hämoglobinfreies Oxalatplasma. Hiervon werden 20—30 ccm in die vierfache Menge Alkohol gegossen, gut durchgemischt und centrifugirt. Die klare alkoholische Flüssigkeit giesst man ab und erwärmt den Bodensatz mit Alkohol, der sich hierbei schwach färbt. Nach dem Centrifugiren werden die alkoholischen Flüssigkeiten vereinigt und im Vacuum bei niedriger Temperatur (nicht über 40°) eingedampft, bis die trübe Flüssigkeitsmenge etwa 15 ccm beträgt. Jetzt



folgt schwaches Ansäuern mit sehr verdünnter Salzsäure (Methylorangepapier) und kräftiges Durchschütteln mit einigen ccm Amylalkohol. Kurzdauerndes Centrifugiren theilt die Mischung in zwei Schichten: eine farblose wässerige, die aus dem Centrifugenrohr entfernt wird, und eine pigmentreiche, amylalkoholische, welche zur weiteren Untersuchung dient. Dieselbe wird mit alkalischem Wasser durchgeschüttelt. Hierbei zeigt es sich, dass nicht alle Pigmente durch das alkalische Wasser dem Amylalkohol entzogen werden. Da das Urobilin (und Bilirubin) organischen Lösungsmitteln von alkalischem (KOH) Wasser entzogen wird, so muss sich alles event. vorhandene Urobilin in der durch Centrifugiren erhaltenen wässerigen (alkalischen) Schicht vorfinden. Die intensiv gelbe amylalkoholische Schicht wird aus dem Centrifugenrohr entfernt (Luteïn). Die wässerige Lösung wird schwach angesäuert, mit einer kleinen Portion Amylalkohol geschüttelt, centrifugirt. Die sich jetzt bildende meist gelb oder grünlich gefärbte amylalkoholische Schicht wird in einem trocknen Probirröhrchen spectroskopisch untersucht. Zuerst ohne Zusatz, dann nach Hinzufügung von einigen Tropfen alkoholischem Ammoniak und Zinkchlorid. Auf diese Art haben wir eine Reihe von Fällen untersucht mit folgenden Resultaten. Unter positiv ist das Vorhandensein der genannten 3 Cardinaleigenschaften des Urobilins gemeint.

1. Gruppe.

Krankheitsfall	Blut	Harn
Pneumonia (Exitus)	Urobilin stark positiv	Im Harn viel Eiweiss, Urobilin und Urobilinogen
Pneumonia croup. (Genesung)	Deutlich positiv	Im Harn viel Urobilin, Urobilinogen und Eiweiss
Myocarditis (spät. gut compensirt)	Reactionen positiv, nicht stark	Im Harn viel Urobilin
Vitium cordis (Exitus)	Stark positiv	Im Harn Urobilin, Urobilinogen, Eiweiss
Cancer hepatis (Section)	Stark positiv	Im Harn Urobilin und Urobilinogen
Icterus familiaris (Minkowski)	Schwach positiv	Im Harn viel Urobilin und Urobilinogen
Appendicitis	Positiv, nicht stark	Viel Urobilin und Urobilinogen

Diesen positiven Befunden stehen die negativen Fälle gegenüber, in denen es trotz reichlichem (!) Urobilingehalt des Harns nicht gelang, Urobilin im Blut zu entdecken.

2. Gruppe.

Krankheitsfall	Blut	Harn
Lues hepatis	Keine Urobilinreactionen	Im Harn viel Bilirubin, Urobilin und Urobilinogen
Cirrhosis hepatis	Urobilin 0	Im Harm sehr viel Urobilin und Chromogen
Myocarditis	„ 0	Im Harn Urobilin
Pneumonia (nach der Krise)	„ 0	Urobilin im Harn



Desgleichen ist es uns in keinem Falle gelungen, Urobilin im Blut nachzuweisen, wenn es im Harn gefehlt hat.

3. Gruppe.

	Blut	Harn
Gesunder Mann	0	0
Reconvalescent nach Pleuritis	0	0
Myocarditis compensirt (derselbe Fall, der in Tabelle 1 angeführt ist)	0	0
Compensirter Herzfehler	0	0
Neurasthenie	0	0
Polyglobulie	0	0

Wir wollen hierbei noch auf eine Beobachtung hinweisen, die wir im Laufe der Untersuchung gemacht haben. Wird nämlich, nachdem alle Proben auf Urobilin schon gemacht sind, zu der ammoniacalisch-alkoholischen Pigmentlösung in das Probirröhrchen 1—2 Tropfen Lugol-scher Lösung zugesetzt, so verstärkt sich die Probe sehr: die Fluorescenz tritt deutlicher hervor und der Zink- und Säure-Streifen werden viel intensiver. Gleichzeitig geht der gelb-grünliche Ton der Lösung in die reine Farbe des Urobilins über. Alle Fälle der Gruppe 1 (die auch ohne Jod positive Reaction gaben) sind auf diese Weise untersucht. Auch in Gruppe 2 gelang es noch im letzten Fall, Urobilinanwesenheit deutlich darzutun, nicht dagegen in den ersten 3 Fällen. Desgleichen gelingt es nicht, in den Fällen der Gruppe 3 durch Lugol'sche Lösung Urobilin-reactionen hervorzubringen. Besonderes Interesse kommt noch einem Fall von völligem Choledochusverschluss zu (Cancer pancreatis. Autopsie).

4. Cancer pancreatis. Im Harn viel Bilirubin, aber weder Urobilin noch Urobilinogen. Stuhl ganz acholisch.

1. Untersuchung: im Blut keine Urobilinreactionen. 2. Untersuchung: ohne Jodzusatz zweifelhafte Reactionen. Nach Zusatz von Jodtinctur eine urobilinartige Reaction, die zum nächsten Tag verblasst (?).

Da die Untersuchungsresultate nicht ganz einstimmig ausgefallen sind, muss Einiges über die möglichen Fehler der angewandten Methode gesagt sein. Bei Prüfung ihrer Empfindlichkeit ergab sich, dass 0,05 mg Hydrobilirubin, zu 10 ccm Serum zugesetzt, auf die beschriebene Art sicher nachgewiesen werden konnte. Gefährlicher als Mangel an Empfindlichkeit könnte aber ein anderer Fehler werden. Urobilinartige Pigmente können u. A. durch Oxydationen oder Reductionen entstehen. Es ist kaum anzunehmen, dass die angewandte Methode, die wesentlich in Ausschüttelungen bei verschiedenen Reactionen besteht, Urobilin vortäuschen kann. Eine gewisse Garantie hierfür ist darin gelegen, dass es nicht gelungen ist, in Gruppe 3 Urobilin aufzufinden. Anders ist es mit dem Jodzusatz. Schon vor vielen Jahren oxydirte Stockvis (2) Bilirubin durch Jod zu einen urobilinartigen Körper. Die erwähnte grössere Prägnanz nach Jodzusatz könnte also sehr gut daher stammen, dass etwa vorhandenes Bilirubin oder ein anderes Pigment oxydirt wird. Wir er-



wähnen darum den Einfluss von Jod auf die Reaction nur als zweifellose interessante Thatsache, die vielleicht grössere Wichtigkeit besitzt, jedenfalls aber schwer zu deuten ist.

Festgestellt scheint Folgendes:

1. In keinem Falle lässt sich im Blut Urobilin nachweisen, wenn es im Harn fehlt.

2. In vielen, aber nicht in allen Fällen lässt sich bei starker Urobilinurie im Blut Urobilin nachweisen.

3. In allen Fällen von positiver Urobilinreaction im Blut kann dieselbe durch Jodzusatz bei alkalischer Reaction sehr verstärkt werden.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, unserem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Golubinin, in dessen Klinik die Arbeit gemacht worden ist, auch an dieser Stelle unseren Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Hildebrandt, Münchener med. Wochenschr. 1910. No. 49. — Schlesinger, Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 32. — Biffi (nach Hildebrandt citirt). — Gerhardt, Dissertation, Berlin 1889. — Roth und Herzfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 46.

2. Stockvis, Centralblatt für die med. Wissensch. 1873. No. 29. S. 449.



XXVIII.

Aus dem pharmako-therapeutischen Laboratorium
der Universität zu Leiden.

Alimentäre Blutdruckerhöhung.

Von

Prof. Dr. **E. C. van Leersum.**

(Hierzu Tafel IV und V.)

Vor ein paar Jahren hat Lubarsch[1]) interessante Mittheilungen veröffentlicht über atheromatöse Gefässwandveränderungen bei Kaninchen, welche mit Leber oder Nebenniere gefüttert worden waren. Seine Schüler Nerking (in der ersten Mittheilung steht Herling) und Steinbiss haben Kaninchen während längerer Zeit täglich etwa 12 g getrocknete Leber oder Nebenniere zu fressen gegeben und bei diesen Thieren, welche, wie aus dem Bericht zu entnehmen ist, diese unnatürliche Kost nicht länger als 11—114 Tage ertragen haben, verschiedene Veränderungen angetroffen, bestehend in mehr oder weniger ausgedehnter Verkalkung und spul- und napfförmigen Aneurysmen in grossen und kleinen Blutgefässen, ferner in nekrotischen und entzündlichen Gewebeveränderungen und einer auffallenden Sprödigkeit der Knochen.

Die atheromatösen Veränderungen wichen insofern von den menschlichen ab, als sie mehr die Media als die Intima betrafen.

Zur Erklärung dieser Thatsachen giebt Lubarsch eine Theorie zum Besten, welche man eine chemische oder toxische nennen kann: die infolge der veränderten Ernährungsweise im Körper gebildeten Abbauproducte sollten eine giftige Wirkung ausüben, die Muskel- und die elastischen Fasern beschädigen und eine Einschmelzung des Knochengewebes herbeiführen.

Zugleich macht er von diesem Befund Gebrauch, um gegen die mechanische Theorie von der Entstehung der Arteriosklerose, nach welcher die Gefässveränderungen durch abnormale Blutdruckerhöhung verursacht werden, zu Felde zu ziehen.

Die einzige Thatsache, welche Lubarsch zur Unterstützung seiner Auffassung anführt, ist diese, dass die Aortaverkalkungen schon bei Thieren vorhanden waren, welche weniger als zwei Wochen in der angegebenen Weise gefüttert worden waren. Eine Blutdruckerhöhung von einiger Bedeutung ist, meint er, bei diesen Versuchen ausgeschlossen;

1) Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 35. S. 1819 und 1910. No. 29. S. 1577.



folglich können die festgestellten Veränderungen nicht durch Blutdruckerhöhung verursacht worden sein.

Letzteres kann aber nur als eine Auffassung betrachtet werden, denn gemessen hat Lubarsch den Blutdruck nicht; in seinem Bericht ist wenigstens nichts darüber zu finden. Bevor er sein Urtheil abgab, hätte er sich über zwei Sachen vergewissern sollen:

1. dass, was die Leber anbelangt, diese keine blutdruckerhöhenden Stoffe enthält und ebensowenig die Bildung solcher Stoffe veranlasst;

2. dass eine Blutdruckerhöhung von einiger Bedeutung nicht im Stande ist, in 11 Tagen die Gefässwand krank zu machen.

Es giebt einstweilen nur ein Mittel, diese Fragen zu beantworten, nämlich die Blutdruckmessung. Das Problem schien mir, auch abgesehen von seiner Bedeutung für die Genese der humanen Arteriosklerose, von genügender Wichtigkeit, um dieses Mittel anzuwenden und möglichst genau den Verlauf des Blutdrucks unter dem Einfluss dieser naturwidrigen Ernährungsweise festzustellen.

Ich habe also eine Anzahl Kaninchen mit Leber gefüttert und währenddessen nach einer Methode, welche ich früher beschrieben habe[1]), den Blutdruck studirt. Diese Untersuchung hat überraschende Thatsachen ans Licht gebracht, welche den Befunden Lubarsch's und seiner Schüler durchaus widersprechen und zugleich Anlass geben, die Frage zu erörtern, ob Blutdruckerhöhung an und für sich im Stande sei, atheromatöse Gefässveränderungen herbeizuführen.

Dieses Ergebniss nöthigt mich, meinen Aufsatz in zwei Theile zu spalten, von denen der Erstere der Wirkung der Leberfütterung, der Andere dem Einfluss der Blutdruckerhöhung auf die Gefässwand gewidmet sein wird.

Einfluss der Leberfütterung auf die Gefässwand beim Kaninchen.

Bevor ich meine Versuchsergebnisse mittheile, halte ich es für wünschenswerth, in Erinnerung zu bringen, wie Steinbiss und Nerking verfahren sind. Sie haben Kaninchen während längerer oder kürzerer Zeit mit Leber, Nebenniere und Fleisch gefüttert. Diese Organe, sowohl vom Pferde und dem Kalbe als vom Rinde, wurden in kleine Stücke zerschnitten, über dem Wasserbade getrocknet und darauf zu Pulver verstampft. Von diesem Pulver erhielten die Thiere täglich etwa 12 g, ausserdem noch etwas Semmel und dünnen Thee. Viele Thiere nahmen diese Nahrung unbedenklich, andere dagegen lehnten dieselbe so halsstarrig ab, dass sie für die Untersuchung ungeeignet waren. Einige wieder nahmen zwar tagelang die Nahrung zu sich, zogen es aber nach einiger Zeit vor, zu hungern, anstatt Leber oder Nebenniere zu fressen. Einige Thiere ertrugen die Nahrung Wochen hintereinander, andere starben schon innerhalb zwei Wochen oder sie wurden absichtlich getödtet. Drei Kaninchen, berichtet Lubarsch, haben es sehr lange ausgehalten, nämlich 99, 101 und 114 Tage.

Bei den innerhalb 14 Tagen gestorbenen oder getödteten Thieren

1) Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Thieren. Festschrift Hector Treub, Leiden 1912 und Pflüger's Archiv. 1911. Bd. 142. S. 377.

wurden schon deutliche Veränderungen angetroffen und zwar in der Aorta; sie bestanden aus kleinen kreidigweissen oder gelblichen Streifen, welche ein wenig über das Niveau der Intima hervorzuragen schienen. Derartige Veränderungen kamen bei länger gefütterten Kaninchen in höherem Grade vor, fehlten aber auch wohl bei Thieren, welche eine ausgedehnte Verkalkung der kleinen Arterien der Nieren, der Leber, der Nebennieren, der Muskeln und des Herzens aufwiesen. Auch wurden Aneurysmen angetroffen, bald in der Brust-, bald in der Bauchaorta; ferner starke Veränderungen in der Art. coronariae.

Diese Veränderungen sassen in der Media, aber doch so dicht unter der Intima, dass es schien, als ob auch diese in Mitleidenschaft gezogen war. Wo sich Aneurysmen entwickelt hatten, bestand aber auch eine oft recht erhebliche Wucherung der Intima. Weiter wird berichtet, dass die elastischen Fasern sich in eigenthümlicher Weise gestreckt hatten und ebenso wie die Muskelfasern mit Kalksalzen imprägnirt waren. Zugleich mit der Nekrose der glatten Muskelfasern der Gefässe wurde eine Nekrose und Verkalkung der quergestreiften Musculatur angetroffen, welche zuweilen eine gewaltige Ausdehnung erreicht hatte. Ausserdem bestanden starke nekrotische und entzündungsartige Veränderungen in der Leber, die aber nicht, wie in den Nieren, dem Darm und dem Magen, mit Gefässveränderungen zusammenzuhängen schienen.

Schliesslich erinnere ich daran, dass, wie es sich herausstellte, auch die Knochen angegriffen waren. Entkalkung war eine der Erscheinungen, die in das Gebiet der Knochenatrophie hineingehörten. In Uebereinstimmung damit zeichneten sich einige Knochen durch eine auffallende Brüchigkeit aus.

Hiermit habe ich in groben Zügen Steinbiss' und Nerking's Befunde wiedergegeben, welche in der That keinen Zweifel an einer ausgedehnten und tiefen Erkrankung zulassen. Es ist aber zu bedauern, dass die Mittheilungen Lubarsch's, welche sich auf diese Versuche stützen, nicht von den erforderlichen Documenten begleitet sind. Es werden keine Krankengeschichten gegeben und sogar ist man hinsichtlich der Anzahl der Versuchsthiere und der zu gleicher Zeit behufs der Controle untersuchten Thiere im Unklaren. Einen in Aussicht gestellten ausführlicheren Bericht von der Hand Steinbiss' habe ich in der Literatur nicht finden können und Versuche, von ihm Erkundigungen einzuziehen, sind gescheitert.

Die Anzahl meiner mit Leber gefütterten Thiere beträgt 19. Weil die krankhaften Veränderungen, welche Lubarsch erwähnt, am stärksten bei den mit Leber gefütterten Thieren entwickelt waren, habe ich mich vorläufig auf diese Art Nahrung beschränkt. Anfangs gab ich Schweinsleber, später die billigere Pferdeleber[1]). Das getrocknete Pulver wurde mit ein wenig Mehl zu einem Teig geknetet und in täglichen Portionen von 12 g den Thieren vorgesetzt. Hiervon nahmen sie immer wenigstens

1) Anmerkung bei der Correctur: Spätere Versuche haben die Nothwendigkeit erwiesen, dass die Leber von gutgenährten Thieren stammen soll.



5 g zu sich, meistens aber mehr. Es ist einige Mal vorgekommen, dass ein Kaninchen nach einer sehr langen Kur die Nahrung ablehnte und zwar gegen die Zeit, wo der Blutdruck eine gewisse Höhe erreicht hatte, aber von einem Widerwillen, wie Lubarsch erwähnt, hat sich mir übrigens wenig gezeigt. Die Thiere fühlten sich offenbar wohl und nahmen bisweilen bedeutend an Gewicht zu.

In nachstehender Tabelle findet man die Dauer der Kur und die dabei verzehrten Quantitäten Leber angegeben. Ich bemerke dabei, dass ein Theil getrockneter Leber ungefähr übereinstimmt mit fünf Theilen frischer Leber.

Kaninchen	Tage	Getrocknete Leber in g	Kaninchen	Tage	Getrocknete Leber in g
P	17	144	60	118	1092
2	22	260	29	134	1208
1	26	284	13	120	1220
G	26	307	C	107	1227
57	42	400	62	146	1310
87	49	408	22	159	1411
F	43	495	85	145	1490
A	61	711	88	178	1493
23	64	810	36	205	1670
D	78	1051			

Die Tabelle lehrt, dass ein Theil der Thiere viel länger die Diät ertrugen, als die der genannten Forscher, wovon nur eins es 114 Tage ausgehalten hat. Es sind auch die von mir verabreichten Quantitäten theilweise grösser gewesen, denn das fragliche Thier kann im günstigsten Falle, bei einer täglichen Portion von 12 g, nicht mehr als 1368 g verzehrt haben.

Einige Thiere sind absichtlich getödtet worden oder während einer blutigen Blutdruckmessung, welche ich für die Controle meiner Methode für nöthig erachtete, gestorben; andere sind einer während des Versuches aufgetretenen Krankheit erlegen. Auf jedem Cadaver hat eine ausführliche Section stattgefunden. Es ist dabei auf die verschiedenen Organe, die Muskeln und die Knochen, geachtet worden. Einige Organe, namentlich das Herz und die Nieren, wurden, behufs einer Vergleichung mit normalen, gewogen. Das Gefässsystem, nämlich die Aorta, die grossen Gefässe der Eingeweide und der Gliedmaassen, die Carotiden und die Gehirnarterien, sind sorgfältig untersucht und, soweit das Lumen es zuliess, aufgeschnitten und von innen betrachtet worden. Auch wurden da und dort Gewebsstücken ausgeschnitten und für die mikroskopische Untersuchung bestimmt. Aber weil eine mikroskopische Untersuchung des ganzen Gefässsystems und der wichtigsten Organe schwerlich auszuführen ist und da mich nicht der Tadel treffen sollte, dass auch selbst bei sorgfältiger Untersuchung Gefäss- und Organveränderungen der Beobachtung entgehen können, habe ich eine derartige Bemerkung schon im Voraus dadurch zu entkräften gesucht, dass ich den Kalkgehalt bestimmte und mit dem einiger normalen Thiere verglich. Ist es doch auch auf diesem Wege möglich, in einem gegebenen Falle auszumachen, ob von einer mehr oder weniger starken Verkalkung oder Entkalkung die Rede sein kann.



Und nun das Ergebniss dieses Theils meiner Untersuchung. Es ist bald gesagt: Es war durchaus negativ.

Bei keinem einzigen der 19 Kaninchen, welche der Leberdiät unterworfen gewesen waren, habe ich auch nur eine Spur von den von Lubarsch erwähnten Abweichungen finden können. Die Gefässe waren alle gehörig elastisch und dehnbar. Ich fand nicht die geringste Ausdehnung, geschweige denn Aneurysmen. Die Intima war überall weiss, glatt und glänzend, ohne jede Verfärbung, Unebenheit oder Verdickung; die Media überall von normaler Dicke, ohne jede Spur von Verkalkung oder Nekrose. Ebensowenig wurde in den Organen etwas gefunden, das auch nur entfernt den von Lubarsch beschriebenen krankhaften Veränderungen glich.

Kurz, an dem Aspect der von mir untersuchten Blutgefässe und Organe war weder bei makroskopischer noch bei mikroskopischer Untersuchung das Mindeste auszusetzen. Selbstverständlich haben also auch die Kalkgehaltbestimmungen nichts Besonderes ergeben. Nachstehende Tabelle giebt den Kalkgehalt verschiedener Organe von 10 mit Leber und 5 normal gefütterten Kaninchen an. Die Thiere, welche im Anfange für meine Versuche gedient haben, sind nicht auf ihren Kalkgehalt geprüft worden. Die Methode, deren ich mich bei der Kalkbestimmung bedient habe, war folgende:

Die Organe wurden in frischem Zustande gewogen und darauf bis auf constantes Gewicht getrocknet und geglüht. Die Asche wurde mit Salzsäure ausgezogen und aus dem Extract durch Hinzufügung von Ammoniak und Essigsäure das Eisen entfernt. Darauf wurde dem Filtrat oxalsaure Ammonia beigefügt und alsdann die Flüssigkeit während einiger Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Der Niederschlag, der sich inzwischen gebildet hatte, wurde auf einem aschefreien Filter gesammelt, getrocknet, geglüht und darauf mit einigen Tropfen concentrirter Schwefelsäure erhitzt. Nachdem die überflüssige Säure verjagt war, konnte der Kalk als Calciumsulfat gewogen und daraus das Oxyd berechnet werden.

Kalkgehalt in Proc. CaO feuchter Organe von mit Leber gefütterten Kaninchen.

Kaninchen No.	36	88	D	87	57	C	G	23	F	A	Mittel
Blut . . .	0,013	miss-lungen	0,014	0,015	0,011			0,014			0,015
	0,014	0,029	0,014	0,016	0,013			0,014			
Herz . . .	0,018	0,080	0,015	0,016	0,010	0,025	0,022	0,023	0,020	0,007	0,024
Aorta . .	0,147	0,139	0,040	0,200	0,134	0,110	0,029	0,150	0,030	0,190	0,117
R. Niere .	0,191	0,056	0,021	0,022	0,028	0,020	0,021	0,016	0,014	0,027	0,032
L. Niere .	0,018	missl.	0,020	0,023	0,026	0,020	0,023	0,018	0,014	0,027	
Jejunum .	0,013	0,090	0,047	0,032	0,023	0,034	0,018	0,018	0,013	0,050	0,032
			0,048	0,033	0,026	0,038	0,019	0,016	0,014	0,050	
Schenkel-muskel	0,008	0,046	0,011	0,009	0,009	0,010	0,014	0,018	0,019	0,047	0,018
			0,011	0,008	0,011	0,010	0,014	0,018	0,018	0,050	
Femur . .	22,000	9,220	31,340	25,800	31,400	31,400	31,500	30,000	30,800	26,000	27,440
	21,960		30,700		29,100	33,600	30,500	30,000	30,000	27,000	
Rippe . .				19,000							
Colon . .	0,017										



Kalkgehalt in Proc. CaO feuchter Organe von normal gefütterten Kaninchen.

Kaninchen	B	100	4	H	E	Mittel
Blut		0,012	0,029	0,030	0,006	0,017
		0,012	0,026		0,007	
Herz	0,030	0,052	0,027	0,029	0,014	0,030
Aorta	0,100	0,105	0,153	0,070	0,049	0,095
R. Niere	0,021	0,323*)	0,013	0,035	0,031	0,093
L. Niere	0,016	0,339		0,031	0,031	
Jejunum	0,037	0,040	0,023	0,018	0,027	0,029
	0,038	0,038	0,023	0,018	0,028	
Schenkelmuskel . .	0,017	0,017	0,009	0,010	0,109	0,033
	0,014	0,019	0,009	0,010	0,112	
Femur	29,300	25,500	29,200	28,000	26,600	28,590
	30,300	30,400	30,200	25,000	31,400	

*) Dieses Thier hatte „grosse, weisse“ Niere.

Eine Verkalkung, wie die von Lubarsch erwähnte, hätte unzweifelhaft eine Abweichung vom normalen Kalkgehalt ans Licht bringen müssen, nämlich eine Abnahme in den Knochen und eine Zunahme im Blut und in den von Lubarsch krank befundenen Organen. Davon war aber, wie man sieht, keine Rede.

Ich bin also zu einem Ergebniss gelangt, das sehr merkwürdig genannt werden darf. Der Umstand, dass Lubarsch nicht berichtet hat, ob alle seine Kaninchen oder nur ein gewisser Theil derselben atheromatöse Veränderungen aufwiesen, macht es unmöglich, einen Vergleich anzustellen, und ich kann folglich nur constatiren, dass sich aus meinen Versuchen an 19 Kaninchen ergeben hat, dass Leberfütterung beim Kaninchen nicht nothwendig derartige Gefässveränderungen hervorruft. Auf Grund dieser Beobachtung könnte man vielmehr geneigt sein, anzunehmen, dass diese Nahrung an und für sich nicht im Stande ist, die Gefässe krank zu machen.

Nun darf man, um Lubarsch's eigene Worte zu gebrauchen, negative Beobachtungen nicht ohne Weiteres gegen positive verwerthen, aber sie berechtigen doch zu der Frage, ob die positiven Resultate ausschliesslich dem angestellten Versuche zugeschrieben werden müssen. Wenigstens frage ich mich, ob vielleicht der Zufall eine Rolle gespielt haben mag, und ich werde in dieser Vermuthung dadurch bestärkt, dass Blutgefässerkrankungen bei Kaninchen hier und dort nicht selten zu sein scheinen, wie die Erfahrung einer Anzahl von Forschern lehrt. Erst vom Anfang dieser Untersuchung an habe ich besonders auf diese Sache geachtet und habe seitdem bei jedem Kaninchen, das aus irgend einem Grunde gestorben ist, das Gefässsystem sorgfältig untersucht. Ausser von den 19 mit Leber gefütterten weiss ich von 27 scheinbar gesunden Thieren entschieden, dass ihr Gefässsystem in Ordnung war. Aber die Zahl 46 ist eigentlich zu klein, um bei der Beantwortung der Frage nach dem Vorkommen des spontanen Atheroms bei Kaninchen sehr ins Gewicht zu fallen. Diese Frage ist selbstverständlich von grosser Wichtigkeit, und ist denn auch mehrmals in der Literatur erwähnt worden. Dennoch wäre es sehr erwünscht, dass noch einmal eine ausführliche und genaue Unter-

suchung nach der Frequenz der in Rede stehenden Abweichung angestellt würde. Die Thatsache, dass die Erfahrungen verschiedener Forscher nicht miteinander im Einklang sind, giebt Stoff zum Nachdenken. Einige sind der Meinung, dass das spontane Atherom sehr häufig vorkommt, Andere dagegen halten es für äusserst selten.

Lucien und Parisot[1]) geben eine Statistik, aus welcher dieser Unterschied deutlich hervorgeht:

	Untersuchte Kaninchen	Atherom-Kaninchen	pCt.
Thévenot	18	1	5,5
Giov. Quadri . . .	25	2	8,0
Kalamkarov . . .	30	3	10,0
Miles	49	17	34,0
Hedinger u. Loeb	100	0	0
Lucien u. Parisot	200	10	5,0

Es muss bemerkt werden, dass die Veränderungen, welche Lucien und Parisot gefunden haben, von sehr verschiedenem Umfang und Intensität waren. Bei den meisten Thieren bestanden sie nur aus kleinen weissen und ein wenig erhabenen Fleckchen und Pünktchen, und nur bei drei Thieren aus mehr auffallenden verkalkten Stellen.

In seiner ausführlichen Studie über die durch Gifte verursachten Gefässerkrankungen widmet Benneke[2]) der Frage der beim Kaninchen vorkommenden genuinen Gefässveränderungen ein gesondertes Kapitel. Er selbst hat 400 Thiere untersucht und nur bei 12, d. i. 3 pCt., die Gefässe mehr oder weniger erkrankt befunden. Die Thatsache, dass ein Untersucher nicht oder nur selten, der Andere dagegen sehr oft positive Ergebnisse zu buchen hat, zwingt m. E. zu der Frage, ob nicht etwa locale Umstände im Spiele sind. Besitzen einige Rassen doch entschieden eine geringe Widerstandsfähigkeit, und mithin ist die Voraussetzung nicht zu gewagt, dass in Gegenden, wo solch eine Rasse vorherrscht, diese durch Vermischung einen nachtheiligen Einfluss auf den ganzen Bestand ausüben könne. Eben so wenig darf übersehen werden, dass unverständige Zucht und mangelhafte hygienische Verhältnisse schädlich wirken können. Man wird daran unwillkürlich durch eine Aeusserung Lubarsch's erinnert, mit welcher er die Resultate von Klotz' Versuchen zu erklären sucht. Oskar Klotz[3]) hat bekanntlich bei einigen Kaninchen, welche er längere Zeit hindurch täglich ein paar Minuten an den Hinterbeinen aufgehängt hat, Schlagaderverkalkung angetroffen. Lubarsch nun hat diese Versuche und auch die von Harvey[4]), welche in der Compression der Bauch-

1) L'athérome spontanée chez le lapin, sa fréquence et ses caractères généraux. Compt. rend. d. l. Soc. de Biologie. Ann. 1908. T. LXIV, p. 917.

2) Studien über Gefässerkrankungen durch Gifte. Virch. Arch. 1908. Bd. 191. S. 353.

3) Experimentelle Arbeits-Arteriosklerose. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. path. Anatomie. 1908. Bd. 19. S. 535.

4) Die Ursache der Arteriosklerose. Virch. Arch. 1909. Bd. 196. S. 303.



aorta bestanden, wiederholt, aber ohne Erfolg, und dies veranlasst ihn zu der Bemerkung, dass vielleicht die Ernährungsweise oder intercurrente Infection eine Rolle bei diesen Versuchen gespielt haben mag. Und um diese Vermuthung zu bestätigen, führt er eine bemerkenswerthe Thatsache an, nämlich, dass bei einer Serie von 7—8 Kaninchen, welche im Verlauf einiger Wochen an eitrigen und septischen, meist vom Uterus ausgehenden, Erkrankungen zu Grunde gegangen waren, so gut wie regelmässig in der aufsteigenden Aorta und der Brustaorta localisirte Herde von theils starker Mediaverkalkung, theils deutlicher Atherosklerose angetroffen worden seien, und gleichfalls dann und wann kleine Mediaverkalkungen bei Kaninchen, welche infolge anderer Versuche oder von selbst gestorben waren.

Diese Thatsachen mahnen zur Vorsicht. Sie berechtigen zur Muthmaassung, dass wenigstens ein Theil von Nerking's und Steinbiss' Kaninchen mit spontanem Atherom behaftet gewesen sei.

Ist Blutdruckerhöhung an und für sich im Stande, die Gefässwand krank zu machen?

Wie ich im Anfange dieses Aufsatzes berichtete, sind von mir bei einer Anzahl von Kaninchen, welche dem Leberfütterungsversuch unterworfen wurden, Messungen in der Absicht verrichtet worden, den Einfluss der thierischen Nahrung auf den Blutdruck dieses Pflanzenfressers zu studiren. Ich habe mich dazu eines Mittels bedient, das mich in Stand setzte, ohne eingreifende Maassregeln und in jedem erwünschten Augenblick den Druck zu messen. Während ich für Einzelheiten meiner Methode auf meine schon früher erwähnte Abhandlung verweise, genügt hier eine kurze Beschreibung derselben. Sie besteht hauptsächlich darin, dass um die aus dem Halse hervorgezogene, aber von einem Hautstreifen umgebene Carotis eine kleine Gummimanschette geschlagen wird, in welcher der Druck mit Hilfe der von von Recklinhausen[1]) beschriebenen Pumpe willkürlich verändert werden kann. Nachdem so viel Luft in die Manschette geblasen worden ist, dass die Carotis plattgedrückt ist und der palpirende Finger keinen Puls mehr wahrnimmt, wird der Luft Gelegenheit gegeben, langsam zu entweichen. Während nun der Druck abnimmt, achtet man auf den Augenblick, in welchem die erste Pulswelle unter der Manschette hindurchschlüpft. Der Stand des Manometers giebt den Druck in der Manschette und mit genügender Genauigkeit auch den systolischen Druck wieder. Aus gleichzeitigen vergleichenden Druckbestimmungen in der andern Carotis und in der Arteria femoralis ist hervorgegangen, dass der Unterschied mit dem wahren Blutdruck bei gut präparirten Kaninchen niemals mehr als 20 pCt. beträgt, und, was besonders wichtig ist und die Methode für vergleichende Untersuchungen sehr geeignet macht: die absoluten und die auf oben beschriebenem Wege erhaltenen Blutdruckwerthe laufen so gut wie parallel. Der grosse Vortheil dieser Methode ist, dass sie dem Untersucher Gelegenheit giebt,

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 55. S. 355.



zu jeder Zeit und unter verschiedenen Umständen den Verlauf des Blutdrucks zu verfolgen, was sonst bei kleinen Thieren, wie das Kaninchen und freilich auch bei grössern, der anatomischen Verhältnisse wegen, nicht gut möglich ist. Mittels dieser Methode habe ich die Blutdruckschwankungen beim normalen und dem unter dem Einfluss genannter Diät stehenden Kaninchen regelmässig und während sehr langer Zeit studirt. Ich verfuhr dabei folgendermaassen:

Die Messungen wurden viermal täglich zu bestimmten Zeiten vorgenommen, nämlich um 9, 12, 2 und 5 Uhr. Gleich nach denen von 9 und 12 Uhr bekam das Thier seine Nahrung, welche, wie gesagt, aus 12 g mit ein wenig Mehl vermischter getrockneter Schweins- oder Pferdeleber bestand. Was das Thier nicht verzehrte, wurde gewogen, sodass die absoluten Dosen bekannt waren.

Der Zweck dieser häufigen Messungen war zunächst, eine sehr grosse Reihe von Zahlen zu bekommen, sodass der daraus gezogene Durchschnittswerth thatsächlich als eine treue Wiedergabe des wahren Blutdrucks gelten durfte. Aber es war zugleich meine Absicht, zu untersuchen, ob während oder nach der Digestionsperiode der Blutdruck etwa auch eine nennenswerthe Veränderung erführe.

Folgende Vorkehrungen wurden beim Messen des Blutdrucks getroffen. Erst 2 – 4 Wochen nach der Operation wurde mit den Messungen angefangen, d. h. nicht bevor der Hautcylinder sicher wieder normal und geschmeidig geworden war. Auch wurden sie soviel als möglich unter gleichen Umständen verrichtet. Während der Messung herrschte Ruhe im Zimmer. Die vier Pfoten des Thieres wurden zwischen dem Daumen und den beiden vordersten Fingern der linken Hand festgehalten, der Kopf mit der rechten Hand gefasst und das Thier mit der rechten Seite auf einen mit einem Tuche überdeckten Tisch gelegt. Dann wurde die Manschette, deren Gummi von guter Qualität und gehörig dünn sein muss, um das Gefäss geschlagen und zwar so, dass kein offener Raum mehr zwischen ihr und dem Gefäss war, auf dieses aber auch gar kein Druck ausgeübt wurde. Eine kleine Klemmpincette diente zur Befestigung. Während eine Person — meistens immer die nämliche — das Aufblasen der Manschette und das Ablesen des Manometers übernahm, fühlte eine andere — auch tüchtig geübte — den Puls und gab den Augenblick an, wo dieser gerade merkbar wurde. Die Palpation geschah mit dem Finger und dem Daumen; die Arterie wurde dabei ganz zugedrückt, was sich als das beste Mittel erwiesen hat, die ersten noch sehr kleinen Pulswellen wahrnehmen zu können, worauf es bei der Bestimmung des systolischen Druckes natürlich ankommt.

Alle Werthe wurden verzeichnet, aber die ersten gewöhnlich nicht mitgezählt. Als gültig galt nur eine Serie von stets fünf Werthen, welche nicht erheblich von einander abwichen. Die im Anfang erhaltenen Werthe jedoch sind wegen der Unruhe des Thieres in der Regel weniger gleichmässig: der Blutdruck ist dann oft bedeutend erhöht oder ermässigt. Während des Messens kommen die Thiere aber allmählich zur Ruhe und wird der Blutdruck gleichmässiger.

Als Beispiel der Messungen lasse ich hier die Werthe folgen, die eines Tages bei einem Kaninchen (A) gefunden wurden.

Die eingeklammerten Zahlen wurden beim Berechnen des Durchschnittswerthes nicht mitgezählt.

9 Uhr:	(194 — 196 — 205 — 182 — 195 — 198 — 185 — 193 — 190 — 196 — 196) — 195 — 195 — 199 — 196 — 195	Mittel 196
12 „	(165 — 163) — 162 — 160 — 160 — 160 — 159	„ 160
2 „	(170 — 170 — 166 — 165 — 163) — 161 — 159 — 158 — 159 — 159	„ 159
5 „	172 — 168 — 170 — 170 — 168	„ 170

Um jeden Zweifel bei starken Schwankungen im Verlaufe des Blutdrucks zu beseitigen, habe ich in solchen Fällen die Messungen durch eine andere Person controliren lassen. Ich verfüge über eine grosse Anzahl Beobachtungen, welche beweisen, dass die Ergebnisse verschiedener im Laboratorium thätiger Personen sich stets decken.

Von den 19 mit Leber gefütterten Kaninchen habe ich 8 täglich auf ihren Blutdruck geprüft. Zwei davon, nämlich die Kaninchen 57 und 87, gehören zu einer früheren Periode meiner Untersuchung. Als sich dabei zeigte, dass die Leberfütterung wirklich Einfluss auf den Blutdruck ausübt, machte sich nach und nach das Bedürfnis nach einer Reihe von Versuchen fühlbar, in denen die Messungen nach einem oben beschriebenen festgesetzten Plane vorgenommen würden. Zu dieser Kategorie gehören die Tiere A, C, D, G, F und 23. Ihre Krankheitsberichte lasse ich hier folgen.

Schwarzes Kaninchen No. 87. Gewicht 2800 g. 27. 1. 11 Carotisschlinge angelegt. Vom 27. 3. bis zum 25. 6. ist das Thier jede zweite Woche mit Pferdeleber gefüttert worden. Die gesammte Quantität beträgt 408 g. Dauer des Versuchs 49 Tage. An diesem Thiere wurden zwei Versuche über den Einfluss von Adrenalin und Chloralhydrat auf den Blutdruck angestellt. Darum war es nicht rathsam, das Thier als Beweismaterial für das Studium des Einflusses der Leberfütterung auf den besagten Druck zu verwenden. Dass dieser Einfluss sich jedoch geltend gemacht hat, leidet keinen Zweifel. Zum Beweise nenne ich den Durchschnittsblutdruck in der normalen Fütterungsperiode vom 17. bis zum 25. 3., nämlich 181,6, neben dem von 194,5 cm Wasser aus der Leberperiode vom 27. 3. bis zum 4. 4. Das Thier erlag während einer blutigen Blutdruckbestimmung.

Die Section hat nichts ergeben. Die grossen Gefässe und die kleinen, insofern sie makroskopisch sichtbar waren, waren alle unbeschädigt und gehörig dehnbar und elastisch, die Intima überall glatt und fleckenlos. Von den wichtigsten Organen, die gleichfalls gesund waren, wurde der Kalkgehalt bestimmt.

Weisses Kaninchen No. 57. Gewicht 2300 g. 26. 1. 11 Carotisschlinge angelegt. Von diesem Thier wurde vom 17. 3. an wenigstens einmal täglich der Blutdruck gemessen, aber nicht zu bestimmten Stunden. Vom 27. 3. an wurde es eine Woche um die andere mit Pferdeleber und mit natürlicher Nahrung gefüttert. Im Ganzen hat es 49 Tage nach der Leberdiät gelebt und in dieser Zeit 400 g verzehrt. Die Absicht war, zu untersuchen, ob die Blutdruckcurve auch charakteristische Schwankungen im Zusammenhang mit der abwechselnden Ernährungsweise aufweisen würde. Ich darf nicht unterlassen, zu berichten, dass dieses Thier am 1. 4. eine intravenöse Injection von 100 mg Chloralhydrat und am 3. 4. eine von 1 ccm Digalen bekommen hat, was geschehen ist, um den Einfluss dieser Stoffe auf den Blutdruck zu demonstriren. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass diese Versuche längere Zeit hindurch ihren Einfluss auf den Verlauf des Blutdrucks geltend gemacht haben sollten. Ich habe von den Blutdruckswerthen aus den Leber- und den normalen Fütterungsperioden die Durchschnittswerthe berechnet und gebe dieselben in Curve I wieder.



Nähere Erklärung darf für überflüssig erachtet werden, die Curve spricht deutlich genug; während der Leberperioden war der Blutdruck immer erhöht, zuweilen ziemlich bedeutend.

Die Section dieses Tieres, das wegen des Herannahens der Ferien getödtet werden musste, hat nichts Besonderes ergeben. Alle Organe waren normal und auch in den Gefässen waren keine Veränderungen zu bemerken. Sie waren gehörig elastisch und dehnbar.

Schwarzbuntes Kaninchen A. Gewicht 2250 g. 7. 9. 11 Carotisschlinge angelegt. 31. 10. 11 Anfang der Blutdruckmessungen. 12. 11. 11 bis 12. 1. 12 Dauer der Fütterung mit Pferdeleber, im Ganzen 61 Tage. 16.—17. 1. in der Nacht gestorben. Tägliche Quantität getrockneter Pferdeleber 6—12 g. Gesammte verzehrte Quantität 711 g, d. i. durchschnittlich 11,6 g täglich. Vom 12. 1. bis 17. 1. Leber abgelehnt; statt derselben wurden Gelbrüben gegeben.

Körpergewicht anfänglich 2250, am 18. 12. 2900, am 8. 1. 2900, am 17. 1. 2350 g.

Section. Im Dickdarm in- und auswendig mässige Hyperämie; da und dort subperitoneale Blutungen. Leber: Muskatnussleber. Nieren: die rechte 10 g, die linke 10,9 g, beide in ein sehr dickes Fettpolster eingebettet. Makroskopisch keine Veränderungen. Omentum sehr fett. Lungen normal. Art. renal. und femoral. normal und gehörig elastisch. Herz: Gewicht 5,9 g. Der linke Ventrikel gut zusammengezogen, der rechte Ventrikel schlaff und mit Blut gefüllt. Klappen normal. Aorta ohne jede krankhafte Veränderung und gut elastisch und dehnbar. Ueber den Kalkgehalt der Organe siehe die Tabelle.

Blutdruck. Die beiden ersten Reihen von Messungen, welche dazu dienen mussten, den Blutdruck und dessen Verlauf beim normal gefütterten Thiere kennen zu lernen, fanden statt vom 31. 10.—4. 11. und vom 6.—11. 11. Diese Perioden weisen untereinander nur wenig Unterschied auf, so dass der Durchschnittsblutdruck ziemlich constant genannt werden durfte. In der ersten Periode betrug er 169, in der zweiten 171 cm Wasser. Die Schwankungen in letzterer waren ziemlich gross: ich fand als höchsten Druck 196, als niedrigsten 142 cm. Derartige Unterschiede im Blutdruck zu verschiedenen Zeiten des Tages kamen bei allen Thieren vor, wenn auch nicht immer in so hohem Grade. Eine Erklärung dafür habe ich nicht finden können. Ich muss annehmen, dass die Erscheinung normal ist, denn die Thiere befanden sich sowohl bei hohem als bei niedrigem Blutdruck augenscheinlich ganz wohl.

Wie aus der beigefügten Curve II hervorgeht, hat eine 14 tägige Fütterung mit Pferdeleber schon einen sehr merklichen Einfluss auf den Blutdruck ausgeübt. Dieser betrug in der 3. Woche durchschnittlich 205 und 14 Tage später 206 cm. In den ersten vier Tagen der 2. Woche des Januar erreichte er sogar eine Durchschnittshöhe von 219 cm, was eine Steigerung von 29 pCt. bedeutet; und wie aus der Richtung der Curve sich vermuthen lässt, hätte er vielleicht noch zugenommen, wenn nicht eine kurze und tödtliche Krankheit dem Versuch ein Ende gemacht hätte. Am 11. 1. lehnte das Thier seine Nahrung ab und machte den Eindruck, als ob es sehr krank wäre. Am 12. 1. fand ich den Druck schon stark vermindert, nämlich 180 cm, am 13. 1. betrug er nur noch 172 cm, und am Morgen des 14. 1. wurde das Thier todt im Stall gefunden.

Schwarzes Kaninchen C. Gewicht 2520 g. 11. 9. eine Carotisschlinge angelegt. 31. 10. Anfang der Messungen. Vom 6. 11. 1911 bis zum 21. 2. 1912 mit Leber gefüttert. Nach dem 21. 2. hat das Thier diese Nahrung abgelehnt, worauf es weiter natürliche Nahrung bekommen hat. Am 26. 2. wurde es morgens todt im Stall gefunden. Tägliche Quantität 3—12 g, durchschnittlich 11,5 g. Total in 107 Tagen 1227 g.

Körpergewicht: Anfänglich 2520 g, 8. 1. 3150, 19. 2. 2950 und 26. 2. 2750 g.

Section: In dem Dünndarm ziemlich viel dünner, schleimiger Inhalt. Um die Nieren viel Fett. Rechte Lunge hochroth, von gleichmässiger Consistenz, einigermaassen fest. Aus der Schnittfläche tritt Schaum hervor. Linke Lunge compact, dunkelroth. Aus der Schnittfläche rinnt eine schäumende Flüssigkeit. Der linke Ventrikel leer und zusammengezogen, die rechte Kammer und die Arterien mit grossen Massen geronnenen Blutes gefüllt. Das Gefässsystem makroskopisch gesund aussehend. Mikroskopische Untersuchung da und dort ausgeschnittener Gewebsstückchen negativ. Beide Lungen sehr blutreich und Transsudation in den Alveoli. Für den Kalkgehalt der Organe siehe die Tabelle.

Blutdruck. Schon bald nach dem Anfang der Leberdiät macht sich eine Steigerung des Blutdrucks bemerkbar. In den ersten drei Tagen der 1. Leberwoche war der Durchschnittsblutdruck 172 und in den folgenden 177. Diese Steigung würde an und für sich nichts bedeuten, wenn sie nicht, wie aus Curve III hervorgeht, stets zugenommen hätte. Schliesslich war sie sehr bedeutend. Der Blutdruck, der jede dritte Woche tagtäglich gemessen wurde, betrug nach 3 Wochen durchschnittlich 190 cm, und 12 Wochen später 219. Kurz vor dem Tode betrug er sogar 227 cm.

Schwarzbuntes Kaninchen F. Gewicht 3020 g. 11. 9. 1911 eine Carotisschlinge angelegt. 4. 10. Anfang der vorläufigen Blutdruckmessungen. 6. 11. bis 18. 12. mit Pferdeleber gefüttert; tägliches Quantum 4 bis 12 g. In 43 Tagen 495 g verzehrt; d. i. durchschnittlich 11,5 g pro Tag. Nach dem 10. 12. zeigte sich ein Entzündungsprocess (trophischer Natur?) in der Haut der Carotisschlinge. Dies veranlasste Thrombosis, so dass nach einigen Tagen der Puls in der Schlinge nicht mehr zu fühlen war. Vermuthlich hat das Thier an der entzündeten Haut gekratzt, und sich dadurch die Blutung zugezogen, welcher es am 19. 12. erlegen ist.

Gewicht: 11. 9. 1911 3020 g, 18. 12. 3200 g.

Section: Das Thier wies keine einzige Veränderung auf, ausser starker Anämie. Alle makroskopisch sichtbaren Gefässe waren normal. Die Knochen waren nicht spröde. Eben so wenig war an den grossen Organen etwas Besonderes zu bemerken. Der Kalkgehalt der Organe wurde bestimmt.

Blutdruck. Vom 4. bis 13. 10. sind orientirende Messungen verrichtet worden. Der Durchschnittsdruck dieser Periode war 164 cm. Am 31. 10. wurde mit dem täglich 4 mal wiederholten Bestimmungen angefangen. Bis zum 4. 11. bekam das Thier Kohl zur Nahrung, nachher wurde es wieder mit Pferdeleber gefüttert. Zwischen dem 31. 10. und dem 4. 11., d. i. in der Periode der Kohlfütterung, betrug der Druck durchschnittlich 180 cm. In den ersten Tagen der Leberfütterung reagirte das Thier nicht merkbar. Der Druck war damals sogar niedriger als früher. Aber in der vierten Woche zeigte sich wieder eine Neigung zum Steigen, der Druck betrug nun wieder 181 cm. Unglücklicherweise ist das Thier unmittelbar vor dem Anfang einer neuen Messperiode gestorben,

und es konnte also nicht festgestellt werden, ob die Spannung in den Gefässen noch zugenommen hatte. (Siehe Curve IV.)

Graues Kaninchen G. Gewicht 2450 g. 12. 9. 1911 eine Carotisschlinge angelegt. 4. 10. Anfang der Messungen; erst zu unregelmässigen Zeiten des Tages, vom 9. 10. an regelmässig 4 mal täglich, nämlich um 9, 12, 2 und 5 Uhr. Vom 6. 11. bis 3. 12. mit Pferdeleber gefüttert. Am 3. 12. erlegen. Tägliches Quantum getrockneter Pferdeleber 9 bis 12 g. Gesammte in 26 Tagen verzehrte Menge 307 g, d. i. durchschnittlich 11,8 g täglich.

Körpergewicht: Anfänglich 2450, 20. 11. 2850, post mortem 2800 g. Für den Kalkgehalt siehe die Tabelle.

Section: Gewicht 2800 g. Die Därme stark von Gasen gebläht. In der Blase ungefähr 60 ccm trüber Urin, worin ein wenig Eiweiss. In der Bauchhöhle viel Fett, besonders um die Nieren und im Omentum. An den Gefässen des Mesenteriums makroskopisch keine Veränderungen zu verspüren. Leber gesund aussehend. Nieren gleichfalls. Nierenarterien normal. Lungen rothgefleckt; Kennzeichen von Pneumonie. Herz: der linke Ventrikel gut zusammengezogen und leer; im rechten Ventrikel einige Coagula. Arter. coron., soweit makroskopisch sichtbar, normal. In den Arterien Coagula. Aortaklappen und Valv. mitral. weisen nichts Besonderes auf; die grossen Gefässe eben so wenig; alle sind gehörig dehnbar und elastisch.

Blutdruck. Vom 4. bis 13. 10. sind an diesem Thiere orientirende Messungen verrichtet worden, aber nicht zu bestimmten Zeiten. Die so gefundenen Werthe sind deshalb nicht in die Curve aufgenommen. Der Durchschnittsblutdruck betrug in dieser Periode 162,5 cm. Nachher wurden in einer Periode vom 31. 10. bis 4. 11., in welcher das Thier mit Kohl gefüttert wurde, die Blutdruckbestimmungen zu bestimmten Zeiten vorgenommen. In diesen Tagen betrug der Blutdruck durchschnittlich 169 cm. In der 3. Woche der Leberfütterung fand ich als Durchschnittswerth 171, und in der 6. Woche 189 cm. Eine Steigung also von gut 11 pCt. Während in der Periode der normalen Fütterung als höchster Druck 182, und als niedrigster 146 cm gefunden wurde, fand ich in der 6. Woche der Leberfütterung als höchsten Druck 219, und als niedrigsten 170 cm.

Auch in diesem Falle also, während der Leberfütterung, wieder eine allmähliche Zunahme des Blutdrucks, welche, nach der Curve V zu urtheilen, ohne Zweifel noch mehr gestiegen sein würde, wenn der Tod nicht dazwischen gekommen wäre.

Graues Kaninchen D. Gewicht 2500 g. 8. 9. 1911 eine Carotisschlinge angelegt. Vom 12. 11. 1911 bis 1. 2. 1912 ist das Thier mit Leber gefüttert worden. Weil es schliesslich die Nahrung ablehnte, wurde zu gelben Rüben übergegangen, womit bis zum 18. 3. fortgefahren wurde. Das Thier hat darauf noch einige Tage Leber gefressen und ist dann, wegen der bevorstehenden Ferien, getödtet worden. Im Ganzen hat es in 78 Tagen 1051 g getrockneter Leber verzehrt. Grösstes Quantum 15, kleinstes 3 g, durchschnittlich 13,5 g.

Gewicht anfänglich, im September 1911, 2500 g, 8. 1. 3100 g. Nach Ablauf der Leberfütterung, am 5. 2. 2700 g. Darauf während der Rübenfütterung sichtlich abgemagert. Am 25. 3. 2450 g.

Section: Am 26. 3. getödtet. Die Section, welche sich über alle Organe und die makroskopisch sichtbaren Gefässe erstreckte, hat keine einzige Besonderheit ergeben. Alle Gefässe waren sehr elastisch und dehnbar und hatten eine glatte,

ebene und fleckenlose Intima. Im Bauche war sehr wenig Fett. Für den Kalkgehalt siehe die Tabelle.

Blutdruck. Auch dieses Kaninchen bietet eine schöne Illustration der Wirkung der Leberdiät. Man vergleiche die Curve VI. Mit den orientirenden Messungen wurde am 31. 10. 1911 begonnen; sie erstreckten sich über zwei Wochen, in denen der Druck durchschnittlich 141 bezw. 147 cm betrug. Am 12. 11. wurde mit der Leberfütterung angefangen. Schon in der dritten Woche war eine sehr beträchtliche Erhöhung zu constatiren; der Druck betrug nämlich damals durchschnittlich 187 cm. In der neunten Woche erreichte er eine Höhe von 216, in der zwölften von 214 cm. Und obgleich darauf mit der Leberfütterung aufgehört wurde, fuhr er fort zu steigen, bis 221 cm. Da habe ich, um die Wirkung der natürlichen Nahrung gut verfolgen zu können, die täglichen Messungen ununterbrochen fortgesetzt bis zum 2. 3. Die Folge war eine allmähliche Abnahme bis 185 in der Woche vom 26. 2. bis zum 2. 3. Drei Wochen später betrug der Druck nur noch 177 cm.

Das Anhalten der Steigung während einiger Tage, nachdem mit der Leberfütterung aufgehört worden war, ist sehr merkwürdig. Es weist auf eine Nachwirkung hin, deren Ursache vielleicht in einer Hypertrophie irgend eines Organs gesucht werden muss. Zwar ist die Activirung vorübergehender Natur, allein sie nimmt nur langsam an Bedeutung ab, wie aus der Curve VI hervorgeht. War doch $1^{1}/_{2}$ Monate nach dem Aufhören mit der Leberfütterung der Druck noch immer deutlich höher als im Anfang.

Kaninchen 23. Im Mai 1911 wurde diesem Thier eine Carotisschlinge angelegt. Vom 24. 12. bis zum 26. 3. 1912 wurde es wechselweise mit Leber und gelben Rüben gefüttert und zwar vom 24. 12. bis 15. 1., vom 29. 1. bis 12. 2. und vom 4. 3. bis 30. 3. mit Leber, und die übrigen Zeitabschnitte mit gelben Rüben. Im Ganzen wurde das Thier 64 Tage mit Leber gefüttert; kleinstes Quantum 6, grösstes 15 g täglich. Gesammtmenge 810 g, d. i. durchschnittlich 12,7 g täglich.

Gewicht Sept. 1911 3340 g; 19. 2. 3300 und 24. 3. 3200 g.

Section: Diese hat, wie bei den anderen Thieren, ein vollständig negatives Resultat ergeben. Weder am Herzen und den makroskopisch sichtbaren Gefässen, noch an den übrigen Organen war etwas Besonderes zu bemerken.

Blutdruck: Die wechselnde Fütterungsweise hat ihren Einfluss auf den Blutdruck deutlich merken lassen, wie Curve VII zeigt. Der Blutdruck schwankte im Juli 1911 zwischen 160 und 170 cm, betrug im September durchschnittlich 169 und im December 165 cm Wasser. Schon nach einer vierzehntägigen Leberfütterung war eine Steigung bis durchschnittlich 173 cm zu constatiren; während der Rübendiät vom 15. 1. bis 29. 1. hat dieselbe aber nicht angehalten. Eine zweite Leberfütterung verursachte gleichfalls eine Steigung, nämlich bis durchschnittlich 198 cm, und auch dieser konnte durch Verabreichung gewöhnlicher Nahrung ein Ziel gesteckt werden. Es ist sogar eine deutliche Abnahme merkbar, obgleich nicht so gross, dass die ursprünglichen Werthe erreicht werden. Der Einfluss der dritten Leberfütterung ist nicht deutlich; die Ursache davon liegt in dem unerklärlichen Verlauf des Blutdrucks am 28. 3., als derselbe ziemlich niedrig war. Aber daneben kommen wieder Werthe vor, nämlich bis zu 198 cm, welche auf eine neuere Steigung hinweisen.



Wegen der bevorstehenden Ferien musste dem Versuch ein Ende gemacht werden.

Auf die Frage, ob die Mahlzeiten einzeln einen deutlich wahrnehmbaren Einfluss auf den Blutdruck ausgeübt haben, sei es in positivem oder in negativem Sinne, muss ich verneinend antworten. Von einem solchen Einfluss ist in den Curven nichts zu verspüren. Bald war der Blutdruck Morgens um 9 und Nachmittags um 2 Uhr, also unmittelbar vor den Mahlzeiten, höher, bald wieder niedriger als die Werthe, welche ungefähr $2^1/_2$ Stunden nach dem Genuss der Nahrung gefunden wurden. Ich will nicht behaupten, dass ein solcher Einfluss nicht bestände; das Gegentheil ist sogar wahrscheinlicher, allein er ist nicht so gross, dass die Messungen ihn hätten nachweisen können.

Aus den beschriebenen Versuchen geht unzweifelhaft hervor, dass die Leberfütterung einen deutlichen Einfluss auf den Blutdruck des Kaninchens ausgeübt hat und zwar in positivem Sinne. Kein einziges von den dem Versuch unterworfenen Thieren hat auf die unnatürliche Fütterung nicht reagiert, und, abgesehen von Kaninchen F, das unglücklicher Weise in einem sehr unerwünschten Augenblick gestorben ist, darf dieser Einfluss ein sehr starker genannt werden. Die Thatsache, dass eine so lange währende Blutdruckerhöhung den Blutgefässen nicht geschadet hat, wird nicht weniger überraschen als das gleichfalls negative Resultat, das die Wiederholung von Steinbiss' Versuchen ergeben hat. Man wird mir vielleicht einwerfen, dass meine Versuche nicht lange genug gedauert haben, weil doch das humane Atherom für seine Entwicklung eine viel längere Zeit braucht. Trotzdem bleibt es bemerkenswerth, dass die von mir hervorgerufene Blutdruckerhöhung, welche in allen Fällen eine bedeutende genannt werden darf, keine Spur von irgendwelcher Gefässveränderung, Verkalkung oder Nekrose zurückgelassen hat. Aber wie ist es denn zu erklären, dass eine Anzahl Autoren in ungefähr derselben Zeit derartige Abweichungen haben wahrnehmen können. Es sei mir vergönnt, einige Augenblicke bei dieser Frage zu verweilen. Trotz aller Versuche, hinter das Geheimniss der Aetiologie der Atherosklerose zu kommen, ist unsere Kenntniss auf diesem Gebiete noch sehr mangelhaft. Die sehr auseinandergehenden Erklärungen, welche man zum besten gegeben hat, verrathen schon, welche grosse Unsicherheit in dieser Beziehung herrscht. Vererbung, Syphilis, Fettsucht, Gicht und andere Infektions- und Stoffwechselkrankheiten, Alkohol, Tabak, Metallvergiftungen u. s. w. sind der Reihe nach, oder alle zusammen als Ursachen für das Beschleunigen der Entwicklung dieser Abnutzungserscheinungen des Organismus genannt worden. Eine der ersten Schwierigkeiten, welche dem experimentellen Studium im Wege stehen, ist schon, künstlich Gefässveränderungen hervorzurufen, welche mit dem humanen Atherom identisch sind. Aber auch hinsichtlich der Erklärung des experimentellen Atheroms ist man im Unklaren. In diesem Augenblick sind die Forscher so ziemlich in zwei Lager getheilt, von denen eines, wozu, wie ich schon mitgetheilt habe, Lubarsch gehört, der Einwirkung toxischer Stoffe die wichtigste Bedeutung beilegt, während die andere Gruppe der Meinung ist, dass die



Gefässveränderungen durch mechanische Einflüsse, namentlich durch Blutdruckerhöhung verursacht werden[1]).

Die Experimente aber, welche beide Parteien zur Unterstützung ihrer Auffassung anführen, sind nicht besonders überzeugend und es scheint sogar, dass einige derselben die Kritik nicht aushalten können.

Man hat versucht, durch Verabreichung verschiedener Stoffe Verkalkung und Degeneration herbeizuführen und die Verfechter der mechanischen Theorie haben dabei zunächst an die Pharmaka gedacht, welche den Tonus im Gefässsystem erhöhen. So ist man zu dem Schlusse gelangt, dass Adrenalin, Digitalis, Strophanthin, Scilla, Barium und andere Gifte, welche eine gewisse Affinität mit dem Circulationsapparat zeigen, die Gefässe krank machen können; aber ob dabei chemische oder toxische oder mechanische Einflüsse eine Rolle spielen, ist in diesem Augenblick noch nicht im Entferntesten ausgemacht, wenn auch die meisten Autoren auf Grund ihrer Versuche nicht angestanden haben, in dieser schwierigen Sache eine entschiedene Meinung auszusprechen. Bedachtsamkeit ist hier durchaus geboten. Dass auf intravenöse Injection von Stoffen aus der Digitalisgruppe ein Blutdruckerhöhung folgen müsste, gross genug, um von schädlichem Einfluss auf die Gefässe zu sein, ist, in Erwägung dessen, was das Experiment bezüglich des Einflusses dieser Stoffe auf den normalen Circulationsapparat gelehrt hat, nicht sehr wahrscheinlich, es sei denn, dass man seine Zuflucht nimmt zu sehr grossen Dosen, welche naturgemäss den Versuch unrein machen. Aber darf man denn hieraus schliessen, dass hinter dem Digitalisatherom eine Vergiftung steckt? Auch dies ist nicht gestattet, solange nicht mit Sicherheit hinzutretende Factoren — unter denen an erster Stelle an bakterielle Infection gedacht werden muss — ausgeschlossen sind. Die meisten Laboratorien sind wohl nicht für eine strenge Anwendung der aseptischen Vorschriften eingerichtet und das Versuchsthier selbst bereitet in dieser Hinsicht nicht weniger grosse Schwierigkeiten. Offenbar haben die meisten Autoren die Möglichkeit und die Bedeutung einer hinzutretenden Infection unterschätzt oder gar nicht daran gedacht, denn in ihren Berichten wird keiner Maassregel zur Vorbeugung einer Infection Erwähnung gethan.

Was die Versuche mit Adrenalin anbelangt, gilt noch ein anderes Bedenken. Alle Forscher, die sich mit dem Problem beschäftigt haben, haben Quantitäten[2]) eingespritzt, welche, nach den Erscheinungen zu urtheilen, abnormal hoch genannt werden dürfen. Eine Injection von

1) Die Literatur über Arteriosklerose ist so umfangreich, dass ein kurzer und flüchtiger Ueberblick werthlos wäre, während eine gründliche Erörterung zu viel Raum einnehmen würde. Ich verweise deshalb der Kürze wegen auf die folgenden Aufsätze, welche dem Leser den Weg in der Literatur zeigen: L. v. Schrötter, Erkrankungen der Gefässe. Nothnagel's Handb. d. spec. Path. u. Therapie. 1901. 15. Bd. 3. Theil — Marchand und Romberg, Ueber Arteriosklerose. Referate. 21. Kongr. f. inn. Med. 1904. — A. Bennecke, Studien über Gefässerkrankungen durch Gifte. Virch. Arch. 1908. Bd. 191. S. 208. — S. Saltykow, Die experimentell erzeugten Arterienveränderungen in ihrer Beziehung zu Arteriosklerose und verwandten Krankheiten des Menschen. Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. 1908. Bd. 19. S. 321 u. 369.

2) Saltykow, S. 336.

$^1/_{10}$ ccm einer Adrenalinlösung von 1 pM. verursacht einen Blutdruck, der fast das Zweifache des normalen beträgt. Ich fand bei einem Kaninchen einmal eine Steigung von 190 bis 275 und ein anderes Mal von 180 bis 320 cm Wasser. Man merkt übrigens an dem momentanen Stillstand des Herzens und an der steinharten Carotis, dass nach einer solchen Injection in dem Gefässsystem etwas Aussergewöhnliches vorgeht. Das beweist auch der weitere Verlauf des Blutdrucks, den ich am folgenden Tage und bisweilen noch später abnormal niedrig fand[1]). Dass das Gefässsystem solche rohen Kraftproben nicht ertragen kann, brauchte eigentlich nicht experimentell bewiesen zu werden, und es ist deshalb nicht einmal nöthig, zur Erklärung des bisher erhaltenen sogenannten Adrenalinatheroms seine Zuflucht zu chemisch-toxischer Einwirkung auf die Gefässwand zu nehmen, wie u. A. N. Waterman[2]) gethan hat.

Diese Bemerkungen beziehen sich auch auf die Methode, welche Harvey[3]) angewendet hat und welche ihm gestattete, alle chemischen Einflüsse auszuschliessen. Sie bestand darin, dass bei Kaninchen täglich während 3 Minuten die Aorta zugedrückt wurde. Harvey berichtet, dass er dadurch bei einem Kaninchen den Blutdruck in der Carotis 42 mm Hg. steigen sah. Ob er die Steigung bei anderen Thieren untersucht hat, wird nicht mitgetheilt, aber man darf wohl annehmen, dass die Compression der Aorta bei den übrigen Thieren eine nicht weniger starke Wirkung gehabt hat. Solche mechanischen Affecte kommen aber in der Natur nicht vor, und wenn sie Verkalkung und Degeneration nach sich ziehen, so ist es sicher gewagt, daraus Schlüsse zu ziehen in Bezug auf die Aetiologie der humanen Arteriosklerose. Indessen sind die von ihm gefundenen Veränderungen sehr interessant; bei einzelnen Thieren war die Aorta in eine völlig verkalkte Röhre verändert und auch die Aneurysmen, die er angetroffen hat, waren von einem solchen Umfang, wie beim spontanen Kaninchenatherom wohl selten vorkommt. Ist hier also der Zufall wahrscheinlich ausgeschlossen, so ist es doch sehr merkwürdig, dass Lubarsch, der die Versuche Harvey's wiederholt hat, völlig negative Resultate erhielt. Dass dies auch der Fall ist mit seiner Controle von Klotz's Versuchen, wundert uns weniger, weil die Maassregel, welche Klotz genommen hat, bei Weitem nicht so roh ist, als die Experimente Harvey's oder die Adrenalininjectionen, und es doch aus unsern Leberfütterungsversuchen hervorgegangen ist, dass eine Blutdruckerhöhung, welche innerhalb der Grenzen bleibt, zwischen denen die natürlichen pathologischen Blutdruckschwankungen sich zu bewegen pflegen, keine Gefässveränderungen verursacht. Daraus nun zu schliessen, dass das mechanische Moment beim Entstehen der humanen Arteriosklerose überhaupt keine Rolle spielt, würde vorschnell geurtheilt sein, denn dazu haben auch meine Versuche noch nicht lange genug gedauert. Unglücklicherweise läuft man bei der Fortsetzung der Leberfütterung Gefahr,

1) Pflüger's Arch. 1911. Bd. 142. S. 377.

2) Eine Bemerkung zur Frage: Arteriosklerose nach Adrenalin-Injectionen. Virchow's Archiv. 1908. Bd. 191. S. 202.

3) W. Henwood Harvey, Die Ursache der Arteriosklerose. Virchow's Archiv. 1909. Bd. 196. S. 303.



dass die Thiere die fremdartige Nahrung auf die Dauer ablehnen und mit dem Versuche deshalb aufgehört werden muss. Ich hoffe aber, dieses Hinderniss beseitigen zu können, wenn es mir gelingt, den Bestandtheil der Leber zu finden, durch welchen die blutdruckerhöhende Wirkung hervorgerufen wird. Selbstverständlich kann man die Versuchsthiere leichter dazu nöthigen, geringe Mengen irgend eines Bestandtheiles als die Leber selbst zu sich zu nehmen, zumal wenn dieser Stoff unter die natürliche Nahrung gemischt werden kann.

Ich habe mit einer diesbezüglichen Untersuchung schon angefangen. Die gallensauren Salze spielen hier gewiss keine Rolle; ihre Wirkung auf den Circulationsapparat ist eine lähmende und sie vermindern den Blutdruck, wie Versuche an vier Kaninchen mich gelehrt haben, in erheblichem Maasse.

Von diesen Thieren sind zwei mit taurocholsaurem und die beiden andern mit glycocholsaurem Natron gefüttert worden; die Salze werden einfach unter das Futter, gemahlene Gelbrüben, gerührt.

Kaninchen Q. Bis 18. 3. mit Gelbrüben gefüttert. Blutdruck vom 15. bis 18. 3. durchschnittlich 200 cm. Vom 18. 3. bis 5. 4. ausser den Rüben täglich durchschnittlich 80 mg taurocholsaures Natron (kleinste Dosis 40, grösste Dosis 100 mg). Im Ganzen in 18 Tagen 1,43 g.

Blutdruck vom 1. bis 5. 4. 168 cm.

Kaninchen Z. Bis 18. 3. Fütterung mit Gelbrüben. Blutdruck vom 15. bis 18. 3. durchschnittlich 221 cm. Vom 18. 3. bis 5. 4. täglich durchschnittlich 80 mg taurocholsaures Natron. Im Ganzen in 18 Tagen 1,43 g (kleinste Dosis 40, grösste 100 mg).

Blutdruck vom 1. bis 5. 4. durchschnittlich 190 cm.

Kaninchen X. Bis 18. 3. mit Gelbrüben gefüttert. Blutdruck vom 13. bis 18. 3. durchschnittlich 208 cm. Vom 18. 3. bis 5. 4. täglich durchschnittlich 250 mg glycocholsaures Natron (kleinste Dosis 150, grösste 400 mg). Im Ganzen in 18 Tagen 4,5 g.

Blutdruck vom 1. bis 5. 4. durchschnittlich 161 cm.

Kaninchen Y. Bis 18. 3. mit Gelbrüben gefüttert. Blutdruck vom 15. bis 18. 3. durchschnittlich 220 cm. Vom 18. 3. bis 5. 4. täglich durchschnittlich 272 mg glycocholsaures Natron. Im Ganzen in 18 Tagen 4,9 g.

Blutdruck vom 1. bis 5. 4. durchschnittlich 182 cm.

Es bleiben ausserdem noch andere Fragen zu beantworten, z. B. welcher der Angriffspunkt des tonisirenden Bestandtheiles ist. Ich kann bezüglich dieser Frage jetzt schon mittheilen, dass sich mir bei keinem einzigen Thiere auch nur eine Spur von Hypertrophia cordis gezeigt hat. Weiter interessirt uns die Frage, ob die Nebenniere etwa eine Rolle spielt. Mit Untersuchungen, die auf diese Fragen vielleicht einiges Licht werfen können, habe ich schon einen Anfang gemacht; über das Resultat derselben hoffe ich später berichten zu können.

XXIX.

Aus der Kinderklinik (Prof. F. Siegert) und dem physiologischen Institut (Prof. M. Cremer) der Cölner Academie f. praktische Medicin.

Elektrocardiographische und anatomische Untersuchungen über den Diphtherieherztod und dessen Beziehungen zum Reizleitungssystem.

Von

Dr. P. Rohmer,

früherem Secundärarzt der Kinderklinik, dirig. Arzt am A. v. Oppenheim'schen Kinderhospital in Cöln.

(Hierzu Tafel VI—IX.)

Die Entdeckung des Reizleitungssystems und die Erfindung des Saitengalvanometers haben in den letzten Jahren der Physiologie und Pathologie des Herzens eine neue Orientirung gebracht, welche jedenfalls auch in den nächsten Jahren der klinischen und experimentellen Forschung noch oft Veranlassung geben wird, abgeschlossen erscheinende Fragen der Pathologie und Pharmakologie einer nochmaligen kritischen Nachprüfung zu unterziehen. Einstweilen ist es schon wichtig, neues Thatsachenmaterial zu beschaffen, und in diesem Sinne wurden ursprünglich auch die Untersuchungen vorgenommen, über welche hier berichtet werden soll.

Den grössten Gewinn aus der neuen Entwicklung hat zunächst die Lehre von den Rhythmusstörungen des Herzens gezogen, einen ungleich geringeren jene Erkrankungen, welche die kindliche Pathologie in erster Linie interessiren, nämlich die Störungen der Kraft des Herzmuskels, wie sie besonders im Verlauf von acuten Infectionskrankheiten auftreten. Wenn ursprünglich für das Elektrocardiogramm Einthoven (1) sowie Kraus und Nicolai (2) glaubten, in der Abflachung, dem Verschwinden oder dem Negativwerden der Finalschwankung ein Charakteristicum der Insufficientia myocardii sehen zu können, so kam man bekanntlich bald zur Einsicht, dass diese Lehre in dieser allgemeinen Fassung sich nicht aufrecht erhalten liess, wenn sie auch meiner Erfahrung nach für viele Fälle gewiss richtig ist!

Den neuesten Standpunkt in der Frage fasst Nicolai (3) folgendermaassen zusammen: „Einmal ist die Diagnose der Myocarditis nur sehr selten mit absoluter Sicherheit und Schärfe zu stellen, dann aber kann man bei der Myocarditis kaum ein einheitliches elektrocardiographisches Bild erwarten, denn, wie wir aus der pathologischen Anatomie wissen, befällt die Myocarditis die einzelnen Partien des Herzens in verschiedenem Grade, und zwar sind besondere Prädilectionsstellen nicht bekannt; dem entsprechend wird auch das Elektrocardiogramm dieser Erkrankung sehr wechselnd sein —, am ehesten wäre noch zu erwarten, dass das Elektro-

cardiogramm bei den nach Infectionskrankheiten auftretenden Myocardveränderungen charakteristische Bilder liefert, doch liegen hierüber Untersuchungen noch nicht vor."

Ich selbst habe aus Anlass von elektrocardiographischen Aufnahmen, welche ich im physiologischen Institut der Cölner Academie für praktische Medicin mit Erlaubniss und Unterstützung des damaligen Directors, Herrn Prof. M. Cremer, vornehmen konnte, seit mehr als einem Jahre derartigen Herzmuskelerkrankungen meine Aufmerksamkeit geschenkt und speziell das bekannte und gut abgrenzbare Krankheitsbild der diphtheritischen Herzstörungen elektrocardiographisch untersucht. (Ueber 3 hierher gehörige Fälle habe ich bereits berichtet in der 28. Versammlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde, Karlsruhe 1911.) Es handelte sich dabei zunächst darum, festzustellen, ob dieser Erkrankung, und zwar besonders der schweren, tödtlich verlaufenden Form derselben, ein typisches Elektrocardiogramm zukommt. Dazu kam dann im Verlauf der Untersuchungen von selbst die weitere Frage, welche in den letzten Jahren hauptsächlich von pathologisch-anatomischer Seite in den Vordergrund gerückt worden ist: ob das Diphtheriegift eine spezifische Affinität zum Reizleitungssystem besitzt und ob vielleicht Zerstörungen des letzteren für den Diphtherieherztod verantwortlich zu machen sind.

Ueber das Wesen des diphtheritischen Herztodes herrscht noch keine völlige Uebereinstimmung. Unter dem Eindruck der anatomischen Befunde von Nervendegeneration bei diphtheritischen Lähmungen dachte man früher vielfach an Vaguslähmung. Speciell in Frankreich war diese Ansicht viel verbreitet und noch in der letzten Auflage des Handbuches von Grancher und Comby wird als „Paralysie du nerf pneumo-gastrique" ein Krankheitsbild abgegrenzt, welches auf der Trias: abnorme Verlanglangsamung oder Beschleunigung des Pulses, frequente Athmung und gastro-intestinale Störungen beruht und von uns wohl fast allgemein den diphtheritischen Herzstörungen zugerechnet wird. Auch Feer (4) erwähnt in seinem Lehrbuch die Vagusschädigung in diesem Zusammenhang, während Heubner (5) die Beziehung einer solchen zu dem in Rede stehenden Krankheitsbild stets entschieden abgelehnt hat. In der That fehlt dieser Lehre auch jede beweiskräftige Unterlage: speciell die Pulsveränderungen, und besonders auch die unter Umständen auftretende excessive Bradycardie, lassen sich, dank den neuesten Forschungen, durch intracardiale Veränderungen in befriedigender Weise erklären. Trotzdem führt noch in der allerjüngsten Zeit Bingel (6) die Affection auf eine „schleichende cerebrale Diphtherievergiftung" zurück.

Romberg (7) und seine Mitarbeiter erklären den in frühen Stadien der Diphtherie auftretenden „Herztod" durch Lähmung des Vasomotorencentrums in der Medulla oblongata. Hiervon grenzt Romberg die in den späteren Wochen sich entwickelnden Herzstörungen als acute interstitielle Myocarditis ab. Demgegenüber steht für die meisten Autoren auch für den diphtheritischen Frühherztod die primäre und vorwiegende Betheiligung des Herzens fest.

Es kann zunächst für den klinischen Beobachter keinem Zweifel



unterliegen — und auch spätere experimentelle Untersuchungen bestätigten dies — dass speciell bei Diphtherie gleichzeitig und unabhängig von der Vasomotorenlähmung auch das Herz geschädigt wird. Schon da, wo keinerlei Symptome von Seiten des Herzens vorliegen, erhält man am Krankenbett diesen Eindruck infolge der auffallenden Widerstandslosigkeit der Diphtheriepatienten gegen alle Einwirkungen, welche an das Herz irgendwie erhöhte Anforderungen stellen.

In 42 pCt. seiner Diphtheriefälle fand Dietlen (8) klinisch nachweisbare Myocarditis, und in 25 pCt. letzterer mittelst des Orthodiagramms Herzdilatation. Ganz speciell finden sich aber acute dilatative Herzschwäche und typische Pulsveränderungen beim „diphtheritischen Herztod", und dadurch documentirt sich ohne Weiteres die ausschlaggebende Betheiligung des Herzens an diesem Krankheitsbilde, an dessen einheitlicher Natur, trotz des verschiedenen Zeitpunktes des Auftretens der Symptome, von den meisten Autoren festgehalten wird.

Ueber das anatomische Substrat derselben gehen die Ansichten der pathologischen Anatomen auseinander. Allgemein festgestellt ist die oft sehr ausgedehnte Verfettung der Herzmuskelzellen. Ausserdem findet man häufiger als bei anderen Infectionskrankheiten körnige, vacuoläre und wachsartige Degeneration einerseits, interstitielle Rundzelleninfiltration andererseits. Welche von diesen Vorgängen primär sind, ist strittig.

Inwieweit Schädigungen der nervösen intracardialen Elemente in Frage kommen können, ist bei unseren geringen Kenntnissen über dieselben zur Zeit nicht discutabel.

In Folge dieser zahlreichen anatomischen Untersuchungen kam man aber sehr bald zur Erkenntniss, dass die Geringfügigkeit der anatomischen Befunde in manchen Fällen in gar keinem Verhältniss stand zur Schwere der klinischen Erscheinungen. Diese auch sonst bei schwerer Herzinsufficienz festgestellte Incongruenz gab Aschoff und Tawara (9), denen sich auch Mönckeberg (10) anschloss, Veranlassung, zu untersuchen, ob nicht die isolirte Erkrankung des Atrioventricularbündels in solchen Fällen „der anatomische Ausdruck" der Todesursache sein könnte. Dieser Gedanke hat den Anstoss gegeben zu einer bereits sehr reichhaltigen Literatur, welche auf manchen Gebieten positive Ergebnisse gezeitigt hat. In Bezug auf die Herzveränderungen nach acuten Infectionskrankheiten war dagegen die Ausbeute nur gering.

Speciell für den diphtheritischen Herztod liegen folgende Untersuchungen vor:

Mönckeberg (10) fand in einem Falle von Diphtherie und plötzlichem Tod „eine gleichmässige, nicht sehr hochgradige Verfettung" des „Stammes, beider Schenkel und ihrer Verzweigungen" des Atrioventricularsystems, bei sonst intactem Myocard. Zwei weitere von ihm untersuchte Herzen mit der gleichen klinischen Diagnose ergaben: das eine: ausgedehnte parenchymatöse und interstitielle Veränderungen im Myocard und in den Schenkeln des Atrioventricularbündels, während der Knoten und Stamm des letzteren besser erhalten waren; — das andere: die gleichen Befunde, nur in bedeutend geringerem Maasse; Knoten und Stamm des Atrioventricularbündels waren hier ganz frei. Der Verf. schliesst

hieraus, dass das Atrioventricularsystem bei den verschiedenartigen Processen, die im Gefolge von Diphtherie das Myocard befallen, in Mitleidenschaft gezogen werden kann, aber nicht mit zu erkranken braucht, dass ferner der Grad der Erkrankung nicht in allen Abschnitten des Systems der gleiche zu sein und mit dem der Myocardveränderungen übereinzustimmen braucht, und dass eine Verfettung der Elemente des Atrioventricularsystems unter Umständen der einzige Ausdruck der Schädigung des Herzens durch das Diphtherietoxin ist.

Amenomiya (11) untersuchte in Orth's Institut 12 Diphtherieherzen. Es bestand Verfettung, vacuoläre Degeneration und interstitielle Wucherung sowohl im Reizleitungsbündel als auch im übrigen Myocard in mehr oder minder grosser Ausdehnung und ohne dass dann irgend eine bestimmte Gesetzmässigkeit zu erkennen war. In 6 Fällen war die fettige Degeneration im Bündel stark ausgesprochen, nach Verf. ein Beweis dafür, dass functionelle Störungen des Herzens ihren Grund in pathologischen Veränderungen des Bündels haben können, besonders dann, wenn der Herzmuskel bereits geschädigt ist. Die Myocardveränderungen stehen jedoch an erster Stelle, und eine specifische Einwirkung des Diphtheriegiftes auf das Reizleitungssystem besteht nicht.

Zu dem gleichen Ergebniss gelangen im Wesentlichen auch die nachfolgenden Untersuchungen. In den 6 Fällen von Heilhecker (12) fanden sich im Bündel keine oder doch bedeutend geringere Veränderungen als im übrigen Myocard. (Klinisch bestand keine Dissociation!)

Löw (13) konnte niemals eine isolirte Erkrankung des Atrioventricularbündels feststellen. Im Gegensatz zu den übrigen Untersuchern ist er der Ansicht, dass die Veränderungen im His'schen Bündel und im übrigen Myocard stets gleichsinnig sind: in 3 Fällen von Myodegeneratio cordis nach Diphtherie sah er starke Hyperämie, Fettdegeneration und interstitielle Infiltration sowohl im Bündel als auch in der anderen Musculatur. Ebenso konnte auch Bürger (14) „bei der Untersuchung des Reizleitungssystems in zwölf Fällen von Diphtherie, wobei sich die Untersuchung freilich auf die Austrittsstelle des linken Schenkels unter dem Endocard beschränkte, keine auffallenden Unterschiede quantitativer oder qualitativer Natur zwischen den Fasern des Bündels und der übrigen Herzmusculatur constatiren". (Tanaka.)

Schliesslich liegt noch eine eingehende Arbeit von Tanaka (15), aus dem Kaufmann'schen Institut, vor. Sie enthält das Untersuchungsergebniss von 15 Diphtherieherzen nebst den dazu gehörigen kurzen Krankengeschichten. Der Verf. kommt zum Schluss, dass das „plötzliche Erlahmen des Herzens sicher durch pathologische Veränderungen des Myocards ohne gleichzeitige anatomisch nachweisbare wesentliche Läsion des Bündels zu Stande kommen kann". In Bezug auf pathologische Veränderungen besteht eine gewisse Selbstständigkeit des Bündels gegenüber dem übrigen Myocard: 9 mal auf 15 zeigte ersteres eine ziemlich starke bis hochgradige Verfettung, 3 mal stärkere wachsartige Degeneration, 1 mal interstitielle Entzündung. Speciell ergaben die Fälle mit klinisch beobachteter Arhythmie keinen typischen Befund. Hervorzuheben ist der Fall 14, in welchem am 5. Krankheitstage der Puls von 108 auf 48 pro

Minute sank, in den nächsten Tagen auf 30 herunterging, um am 9. Tage auf 50, am 10. (dem Todestage) auf 60 anzusteigen. Anatomisch zeigte sich, bei starken Veränderungen im Myocard, der Knoten und Anfangstheil des Stammes intact. Nach dem Eintritt in den Annulus fibrosus trat starke Verfettung auf und im linken Schenkel und den Purkinjeschen Fasern fand sich ziemlich starker scholliger Zerfall.

Alle diese Untersuchungen leiden, ebenso wie die früheren anatomischen Arbeiten über die pathologischen Veränderungen des Myocards, grundsätzlich an dem Fehler, dass der pathologische Anatom das klinische Correlat der von ihm festgestellten anatomischen Befunde nicht kennt: er kann also in unserm speciellen Falle nicht wissen, wie weit eine durch das Diphtheriegift gesetzte, bis zur völligen Aufhebung der Function gehende Schädigung des Reizleitungssystems unter dem Mikroskop überhaupt nachweisbar ist und ist in Folge dessen auch nicht ohne Weiteres berechtigt, aus den von ihm erhobenen Befunden auf das klinische Verhalten Rückschlüsse zu ziehen. Wir können hier also nur weiter kommen durch combinirte exacte klinische und anatomische Untersuchungen. Solcher Fälle sind bis jetzt 2 beschrieben: vor Allem der viel citirte Fall von Magnus-Alsleben (16), welcher einen 8jährigen Knaben mit schwerer Nasen-Rachen-Diphtherie betraf, bei dem am 4. Krankheitstage plötzlich ein Anfall von completer Dissociation mit einer Pulsfrequenz von 30 per Minute auftrat. Diese Anfälle von Herzblock, welche durch Venenpulscurven belegt wurden, wechselten in den folgenden Tagen mit Perioden normaler Frequenz ab. Atropin war ohne Einfluss. Der Tod erfolgte nach 5 Tagen in einem solchen Anfall, und es fanden sich anatomisch, neben bedeutenden chronischen endocarditischen Veränderungen, fibröse Züge links in der Gegend des His'schen Bündels und mikroskopisch ausgedehnte wachsartige Degeneration des Uebergangsbündels. Leider ist die Beschreibung dieser letzten Veränderungen nicht sehr eingehend! — Den 2. Fall beschreiben Fleming und Kennedy (17): ebenfalls ein diphtheritischer Herztod mit tödtlichem Ausgang am 10. Krankheitstage. Klinisch: Herzblock, mit Venenpulsaufnahmen; anatomisch: frische Rundzelleninfiltrationen und starke Gefässfüllung im Myocard sowohl als auch im Tawara'schen Knoten und der obern Hälfte des His'schen Bündels. Die untere Hälfte und die Schenkel waren frei.

Das zu meinen eigenen Untersuchungen benutzte Saitengalvanometer ist eine genaue Nachbildung des Leydener Originals. Das im physiologischen Institut aufgestellte Instrument wurde mit der etwa 500 m entfernten Diphtheriebaracke durch ein unterirdisches Kabel (grösstentheils eine Telephonleitung) verbunden. Die Ableitung wurde in den meisten Fällen so vorgenommen, dass die Drähte an 2 Zinkplatten befestigt wurden, welche, mit Mull umwickelt, in grosse mit Kochsalzlösung gefüllte Glasschüsseln eintauchten. Die Kinder befanden sich in bequemer Rückenlage, den Oberkörper nur wenig aufgerichtet, und hielten die Hände und ungefähr das untere Drittel der Oberarme in die körperwarme Flüssigkeit. Die Füsse des Bettes standen in Glasnäpfen. Mit Rücksicht auf den Zustand der meisten Patienten begnügte ich mich bei dieser

Methode mit der Ableitung von beiden Händen, ein Verfahren, dessen Nachtheile sich aus den nachfolgenden Ausführungen ergeben werden. Erst in den beiden zuletzt aufgenommenen Fällen (Fall 1 und 4) bediente ich mich eines von H. Straub (18) für Thierversuche angegebenen Verfahrens, indem ich die Hände und Füsse sowie die angrenzenden Partieen der Arme resp. Unterschenkel in einen feuchten Zinksulfatverband (0,5 proc. Lösung) legte und in demselben amalgamirte Zinkstäbe als Elektroden befestigte. Diese Methode, welche auch die geringste Belästigung der Kinder vermeidet, hat sich durchaus bewährt und wäre in Folge ihrer Einfachheit zu allen derartigen Aufnahmen bei Kindern oder schwerkranken Personen zu empfehlen. Ich selbst war durch dieselbe in Stand gesetzt, Aufnahmen bei verschiedener Ableitung, gewöhnlich Abl. I und II, zu machen ohne Lagewechsel der Patienten und meistens, ohne dass sie von dem Vorgang überhaupt etwas merkten.

Hinzuzufügen wäre noch, dass die Saitenspannung sets so regulirt wurde, dass 1 cm Ausschlag einer Potentialschwankung von 1 Millivolt entsprach.

Von meinen Aufnahmen seien nun zunächst hier solche von 6 Fällen diphtheritischer Myocarditis besprochen, welche im Verlaufe der Krankheit, sei es in der 1. oder 2. Woche oder in der Convalescenz auftrat und nach mehr oder weniger schweren Erscheinungen mit Genesung endete. Bei allen bestand acute Herzverbreiterung, unregelmässiger und ungleicher Puls, sowie mehr oder minder grosse Prostration, Blässe, z. Th. Erbrechen usw. — Bei allen diesen Fällen erhielt man ein gut ausgebildetes Elektrocardiogramm von der gewöhnlichen Form, speciell mit ausgeprägter positiver Finalschwankung. Fig. 1 giebt eine solche Aufnahme wieder, welche über die bei dem Kinde damals bestehende schwere Herzstörung nichts aussagt und gerade so gut als Beispiel für die gewöhnliche Form des Elektrocardiogramms des normalen Herzens dienen kann. Hieraus geht hervor, dass der Myocarditis im Verlauf von acuten Infectionskrankheiten eine Beeinflussung des Elektrocardiogramms nicht zukommt, solange das Herz noch leidlich sufficient ist, zumal, da ich auch bei einer Scharlachmyocarditis, welche ich allerdings erst nach Ablauf der Schuppung, aber bei noch gut ausgesprochenen Symptomen der unter meinen Augen entstandenen Erkrankung, aufnehmen konnte, das gleiche Resultat erhielt.

Eine Ausnahme macht schon der Fall Heinrich Str., 2 Jahre alt, welcher mit Rachen- und Kehlkopfdiphtherie eingeliefert wurde und am 4. Tage seines Hospitalaufenthaltes plötzlich collabirte und einen schlechten aussetzenden Puls bekam. Das Herz war stark dilatirt. Das am nächsten Tage aufgenommene Elektrocardiogramm giebt Fig. 2 wieder. Es fällt hier bei Abl. I die niedrige J-Zacke und die fast völlig verstrichene Finalschwankung auf. A ist nicht sicher zu erkennen. Das Kind erholte sich wieder und wurde 14 Tage später von den Eltern nach Hause genommen, leider ohne dass ich vorher noch eine Aufnahme machen konnte.

Dieser Fall leitet über zu 5 Fällen von schwerstem, tödtlich verlaufendem Herztod, deren kurze Krankengeschichten nebst den dazu gehörigen Curven hier folgen sollen:

1. Maria Sch., 6 Jahre alt. Diagnose: Maligne Rachendiphtherie, Herztod.

Bei der Aufnahme hatte Pat. im Rachen ausgedehnte diphtheritische Membranen; sie war mässig benommen, sehr unruhig, erbrach alle Nahrung. In den nächsten Tagen nahm die Schwellung der Rachenorgane und die Ausbreitung der Beläge zu; aus der Nase entleerte sich übelriechendes eiteriges Secret.

5. Krankheitstag: Puls regelmässig, klein, weich, 124 pro Minute. Herzdämpfung $2^1/_2 : 6^1/_2$ cm, Töne rein. Blutdruck: 108 mm Hg.

I. Elektrocardiogrammaufnahme (Fig. 5).

6. Tag: Zustand unverändert. Hautblutungen.

7. Tag: Puls 120—140 pro Minute. Im Urin Eiweiss.

II. Elektrocardiogrammaufnahme (Fig. 5).

10. Tag: Anscheinend leichte Besserung. Das Erbrechen ist weniger häufig. Der Rachen ist fast gereinigt. Die Uvula zum Theil zerstört. Die Herzverbreiterung hat stark zugenommen; die Action ist regelmässig, der Puls klein und weich, ca. 120 pro Minute. Herztöne rein.

III. Elektrocardiogrammaufnahme (Fig. 6 und 7).

11. Tag: Exitus letalis. Die Temperatur war andauernd normal.

Der Sectionsbefund bestand im Wesentlichen in Schwellung, schmutzigrother Verfärbung und Ulceration der Rachenorgane und des Kehldeckels, Vergrösserung des Herzens, sowie unbedeutenden chronischen tuberculösen Processen in der rechten Lunge.

Bei den Elektrocardiogrammaufnahmen ist zunächst abzusehen von dem Zittern der Saite, sowie der unregelmässigen Abwicklung des Films. Fig. 3 (Abl. I) und 4 (Abl. II) zeigen im Uebrigen normale Verhältnisse, Fig. 5 (Abl. II) eine gut ausgebildete A-Schwankung, starke J_a-Zacke und niedrige J-Zacke, grosses negatives F. (Bei Abl. I sind sämmtliche Zacken positiv, aber niedriger als in Fig. 3.) Fig. 6 (Abl. I) und 7 (Abl. II), 36 Stunden vor dem Tode aufgenommen, geben ein wesentlich verschiedenes Bild! Auf beiden ist keine Vorhofschwankung mehr zu erkennen. Bei Abl. I haben wir ein auffallend breites J, dessen absteigender Schenkel direct in das negative F übergeht, bei Abl. II eine sehr ungewöhnlich verlaufende Curve mit grossem breitem J, kleinerem J_p und, hiervon deutlich abgesetzt, ein grosses positives F.

Zu meinem grossen Bedauern war es mir unmöglich, auch noch am letzten Lebenstage Aufnahmen zu machen und die zu erwartenden weiteren Veränderungen der Form des Elektrocardiogramms zu verfolgen. Dieser Ausfall ist um so empfindlicher, als ich in den meisten folgenden Fällen erst in den letzten Stunden vor dem Tod Gelegenheit hatte, Elektrocardiogramme aufzunehmen und somit nicht in die Lage kam, die Entwicklung der dabei erhaltenen Elektrocardiogramm-Curve aus ihrer ursprünglichen Form heraus zu beobachten!

2. Elisabeth St., $3^1/_2$ Jahre alt. Maligne Rachendiphtherie. Herztod. Ausgedehnte Rachenbeläge, intensiver Foetor ex ore, starke periglanduläre Schwellung der Kieferwinkel-, Parotis- und Ohrgegend beiderseits. Während diese Symptome allmählich sich vollständig zurückbilden, tritt eine totale Gaumensegellähmung auf und bald darauf unstillbares Erbrechen. Die Herzaction wird schwach, bleibt aber

bis zum Ende regelmässig; die Herzdämpfung verbreitert sich rasch; der Puls ist schon 2 Tage vor dem Tode nicht mehr zu fühlen. — Die Temperatur bewegte sich an den 3 ersten Tagen um 38°, nachher war sie normal.

Bei der Section fanden sich dunkelgrau-rothe, nicht vergrösserte Gaumentonsillen mit Substanzverlust, allgemeine Lymphdrüsenschwellung und Milztumor, subseröse und submucöse Blutungen. Das Herz war wesentlich vergrössert, besonders der rechte Ventrikel; mikroskopisch bestand fettige Degeneration und interstitielle Rundzelleninfiltration.

Das Elektrocardiogramm wurde etwa 20 Stunden vor dem Tode aufgenommen, und zwar bei Abl. I (Fig. 8). Eine Vorhofschwankung ist darauf nicht zu erkennen; die Initialschwankung ist sehr niedrig; die negative Finalschwankung kaum angedeutet. — Auf 1 Minute kommen 67 Ventrikelsystolen.

3. Hubert Kl., 8 Jahre alt. Maligne Rachendiphtherie. Herztod. Ausgebreitete, bis zum Tod sich immer neu bildende Membranen im Rachen; starker Foetor ex ore. Die Temperatur hielt sich vom 3. Tag an zwischen 37 und 38°.

Am 9. Krankheitstage sieht Pat. plötzlich auffallend blass und verfallen aus und beginnt zu erbrechen. Die Sprache ist stark näselnd. Die Leber schwillt an und steht mit dem untern Rand in der Mammillarlinie 6 cm unterhalb des Rippenbogens. Anfallsweise heftige Leibschmerzen. Klares Bewusstsein. — Dieser Zustand dauert unverändert an bis zu dem am Abend des 12. Tages erfolgten Tode.

Das Herz war etwas von der Lunge überlagert, die Töne rein. Der Puls hielt sich beständig bei einer Frequenz von ca. 110 pro Minute, war regelmässig, hier und da aussetzend, klein und sehr stark dikrot.

Sectionsbefund: Beiderseitige ulceröse Tonsillitis; kein Belag. Vergrösserung der Lymphknoten des Halses. Grosses, schlaffes Herz, bei welchem der rechte Ventrikel die Hälfte der Herzspitze mitbildet. Hydrothorax und Hydropericard, Ascites, Stauungsleber mit Fettinfiltration.

Elektrocardiogrammaufnahme 9 Stunden vor dem Tode. Abl. I. 88 Ventrikelsystolen pro Minute. (Fig. 9.)

Auch hier fehlt die Vorhofschwankung auf der Curve. Man sieht eine niedrige spitze J-Zacke und ein etwas grösseres J_p, dessen Gipfel von einem Plateau gebildet wird, welches deutlich aus einer flachen, positiv gerichteten Zacke besteht. Andeutung einer ganz flachen positiven Nachschwankung.

Als Zusammenfassung unserer bisherigen Untersuchungen ergiebt sich Folgendes:

In den vorgeschrittenen Fällen verschwindet die Vorhofzacke. (Dass diese Thatsache allein noch nicht das Aussetzen der Vorhofcontraction beweist, ist bekannt; speciell bei Abl. I fehlt A öfter in Fällen, in welchen man sie bei anderen Ableitungen noch deutlich nachweisen kann!)

2. Die Ventrikelschwankung kann im Verlauf derselben Erkrankung ihre Form fortwährend wechseln (Fig. 3—7). Die hauptsächlichsten Aenderungen der Initialschwankung bestehen in der Verbreiterung ihrer Basis (Fig. 6 u. 7) und vor Allem in der zum Theil ganz extremen Niedrigkeit des Ausschlags (Fig. 8 u. 9). Die Finalschwankung kann ihr Vorzeichen wechseln; meist verflacht sie zu einer kaum merklichen Welle oder verschwindet vollständig.



Es wird nun von allen Autoren hervorgehoben, dass derartige ungewöhnliche Elektrocardiogrammformen durchaus nicht pathognomonisch sind für bestimmte Herzaffectionen, und dass sie selbst bei klinisch gesunden Herzen vorkommen können. Aber das sind doch seltene Ausnahmen; gewöhnlich handelt es sich in den wenigen veröffentlichten derartigen Curven um Herzinsufficienz. So veröffentlichten Pribram und Kahn (19) ein ähnliches Elektrocardiogramm bei Abl. I von einer 70 jähr. Arbeiterfrau mit Degeneratio myocardii, Bradycardie, Emphysema pulm., Bronchitis, Thrombosis venae cruralis (Fall 23, Fig. 76). Auch bei Kraus und Nicolai (20) findet sich eine ähnliche, aber weniger hochgradig veränderte Curve mit niedriger Initialschwankung, aber deutlicher positiver Finalschwankung (S. 276, Fig. 108) „bei grober Insufficienz des Herzmuskels". Nach letzteren Autoren „scheint wenigstens nach unseren bisherigen Erfahrungen auch klinisch die Niedrigkeit aller Ausschläge des Ventrikelelektrocardiogramms, speciell der Initialschwankung für Insufficienz des Herzmuskels zu sprechen". Ebenso berichten sie wenige Zeilen weiter. „Bisher nur in 6 Fällen sahen wir eine Abweichung der Initialschwankung, welche darin besteht, dass dieselbe ihren steilen Charakter verliert, indem sowohl die Ana- wie die Katakrote einen spitzen Winkel mit der Abscisse bilden und die Basis von J viel breiter erscheint. Wir haben diese Anomalie bis jetzt bloss bei entschieden schlechten Herzen gefunden!

Die Ansichten über die Bedeutung des Fehlens resp. der Umkehr der Nachschwankung wurden schon zu Eingang dieser Arbeit erörtert.

Unter Berücksichtigung aller dieser Momente und besonders auch der Thatsache, dass diese sonst seltenen Befunde in meinen sämmtlichen Fällen von diphtheritischem Herztod kurz vor dem Tode erhoben werden konnten (vgl. hierzu auch Fall 5, Fig. 18 u. 19), erscheint der Schluss gerechtfertigt, dass dieselben den Ausdruck allerschwerster Insufficientia myocardii darstellen. Ob sie speciell für den diphtheritischen Herztod diagnostisch oder prognostisch von Wichtigkeit sind, vermag ich auf Grund des vorliegenden geringen Materials nicht zu entscheiden.

Es erscheint mir aber in praktischer Hinsicht nicht aussichtslos, namentlich die prognostische Bedeutung derartiger Veränderungen der Elektrocardiogrammcurve ganz allgemein bei Schwächezuständen des Herzmuskels in Zukunft mehr als bisher zu beachten.

Wenden wir uns nun zu den Fällen mit Reizleitungsstörungen. Hierher gehört zunächst:

4. Tö., Katharina, 8 Jahre alt. Patientin wurde am zweiten Krankheitstage eingeliefert mit „septischer" Rachendiphtherie. Die Gaumentonsillen waren bis zur gegenseitigen Berührung geschwollen, die linke von einer dicken, graubräunlichen, missfarbenen Membran überzogen, welche sich am Rande bereits abstiess und darunterliegende Substanzverluste erkennen liess. Rechts bestand ein dünner schleierartiger Ueberzug. Aashaft riechender Foetor ex ore. Stark geschwollene Submaxillardrüsen. Sensorium frei. Herzaction kräftig, regelmässig; Herzdämpfung nicht verbreitert, Töne rein. — Bakteriologisch wurden Diphtheriebacillen festgestellt.



Patientin erhielt 6000 I.-E., ferner an den folgenden 4 Tagen 3 mal 5 Tropfen Digalen, am 5. Tage noch 2 mal 5 Tropfen, ohne dass besondere Symptome von Seiten des Herzens vorhanden waren.

Die Membranen im Rachen stiessen sich ab und bildeten sich wieder neu, bis am 7. Krankheitstage der Rachen grösstentheils gereinigt und die Schwellung der Tonsillen zurückgegangen war. Das Kind konnte wieder schlucken, war bei besserem Allgemeinbefinden und guter Stimmung. Die Temperatur hatte sich die ersten vier Tage zwischen 38 und 39 gehalten und war vom 5. Tage an normal.

8. Tag. Nachm. plötzlich Erbrechen; Patientin sieht bleich und verfallen aus, der Puls ist unregelmässig und ungleich, dabei verlangsamt (62 pro Minute), die Herzdämpfung nach rechts und links verbreitert.

I. Elektrocardiogrammaufnahme (Fig. 10 und 11).

9. Tag, 8 Uhr Vorm.: Patientin vollkommen apathisch, spricht nur mit grosser Mühe und in näselndem Tone. Hautblutungen. Die Herzdämpfung noch mehr verbreitert, $4^1/_2 : 6^1/_2$ cm gross; der Puls ziemlich gleich und regelmässig, 48 pro Minute; der 2. Ton über allen Ostien verdoppelt.

II. Elektrocardiogrammaufnahme (Fig. 12 und 13.)

6 Uhr Nachm.: Zustand unverändert. Das Kind erbricht jeden Tropfen Flüssigkeit. Der Puls klein, gleich, öfter aussetzend, 44 pro Minute. Blutdruck: 88 mm Hg.

III. Elektrocardiogrammaufnahme.

10. Tag, 8 Uhr Vorm.: Unruhige, schlaflose Nacht. Das Erbrechen dauert an. Stuhl normal. Die Temperatur ist subnormal; der Körper fühlt sich ganz kalt an. Sensorium völlig klar. — Herzbefund unverändert. Puls klein, aussetzend, verlangsamt. Blutdruck: 80 mm Hg.

IV. Elektrocardiogrammaufnahme (Fig. 14 und 15).

7 Uhr Nachm.: Der Verfall hat zugenommen. Im Urin tritt Eiweiss auf. Der Puls sinkt auf 32 Schläge in der Minute.

V. Elektrocardiogrammaufnahme (Fig. 16 und 17).

Um 1 Uhr Nachts ist der Puls nicht mehr zu fühlen. Patientin ist bei klarem Bewusstsein, äussert lebhafte Angst vor einem schweren Gewitter. Um $1^3/_4$ Uhr, beim Umdrehen im Bett, plötzlicher Exitus.

Obductionsbefund: Tiefrothe, geschwollene, zerklüftete Tonsillen; auf der linken sitzt noch ein geringer, nekrotischer Belag. Schwellung des weichen Gaumens. Allgemeine Lymphknotenschwellung und Milztumor. Parenchymatöse Degeneration der Nieren.

Herzmaasse: 9 cm lang, $8^1/_2$ cm breit, 4 cm dick. Rechte Ventrikelwand 5 mm, links 9 mm dick. Musculatur hellbraun, Klappen zart, Kranzarterien o. B. Einzelne kleine subepicardiale Blutungen.

Interessant bei diesem typischen Fall von diphtheritischem Frühherztod ist, dass gleich beim Einsetzen der Herzstörung die Pulsfrequenz stark herunterging.

Die erste Elektrocardiogrammaufnahme erfolgte am nächsten Tage, ca. 60 Stunden vor dem Tode (Fig. 10 u. 11).

Das Auszählen sämmtlicher Curven ergiebt, dass 45 Ventrikelsystolen auf 73 Vorhofsystolen in der Minute kamen. Bereits hier bestand complete atrioventriculäre Dissociation, welche bekanntlich darin besteht, dass der am normalen Ursprungsort, an der Mündung der Vena cava superior gebildete Contractionsreiz nicht bis zu den Ventrikeln gelangt, so dass letztere selbstständig Ursprungsreize bilden müssen und



so Vorhof und Ventrikel unabhängig von einander, jeder in seinem eigenen Rhythmus, schlagen. Dieses Verhalten geht klarer aus den späteren Aufnahmen hervor, aber auch aus den Figg. 10 u. 11 kann man erkennen, dass keine gesetzmässigen Beziehungen zwischen der Vorhof- und der Ventrikelschwankung, etwa wie bei verlangsamter Ueberleitung (Ventrikelsystolenausfall), bestehen, sondern dass ein derartiges Bild nur vorgetäuscht wird, dadurch, dass die Ventrikelcontractionen zeitweilig ebenso rasch erfolgen wie diejenigen des Vorhofs.

Die Form des Ventrikelelektrocardiogramms weicht durchaus ab von der gewöhnlichen Form des an der Atrioventriculargrenze entstehenden Erregungablaufs. In Fig. 10 erkennen wir bei Abl. I zwei Formen von Ventrikelschwankungen, die eine mit einem niedrigen spitzen J, einem grösseren J_p, dessen Gipfel plateauartig verbreitert ist, und einem davon gut abgesetzten, flachen, negativen F, — die andere mit einem grösseren, sehr breiten J, dessen Spitzen ebenfalls aus einem breiten, aus einer Zacke bestehenden Plateau gebildet ist und dessen absteigender Schenkel unmittelbar in die gut ausgebildete negative Finalschwankung übergeht.

Bei Abl. II (Fig. 11) ist die Initialschwankung gross und hat eine breite Basis; in der Mitte des aufsteigenden Schenkels findet sich eine kleine Zacke; der absteigende Schenkel geht unmittelbar in die negative Finalschwankung über. Daneben gibt es eine zweite Form (×) mit einem etwa um $^1/_3$ niedrigeren, weniger breiten J, einem deutlichen J_a und seichteren F_-; die auf dem aufsteigenden J-Schenkel befindliche kleine Zacke ist hier weiter nach oben gerückt.

Welche Formen bei Abl. I und II zusammengehören, konnte leider nicht festgestellt werden, da wir aus äusseren Gründen nicht gleichzeitig zwei Aufnahmen bei verschiedenen Ableitungen machen konnten.

Die nächstfolgenden Aufnahmen (Fig. 12a, 12b und 13) 40 Stunden vor dem Tode, zeigen zunächst das deutliche Bild der atrioventriculären Dissociation. Es bestanden 44 Radialpulse bei 58 Ventrikelsystolen und 67 Vorhofssystolen. Interessant ist, dass die Thätigkeit der Vorhöfe während der ganzen Beobachtungszeit regelmässig und gleich frequent bleibt, ohne vom Krankheitsverlauf irgendwie beeinflusst zu werden. Die Frequenz betrug bei der ersten Aufnahme 68, bei der letzten 67 pro Minute. Fig. 13 giebt nun bei Abl. II ein schönes Beispiel dafür, wie die frequenteren Vorhofschwankungen ganz regellos bald vor, bald hinter, bald mitten in den Ventrikelzacken drin liegen, ohne dass letztere in ihrem eigenen Rhythmus dadurch irgendwie beeinflusst wären. Diese Ableitung weist merkwürdiger Weise nur eine Form von Ventrikelschwankung auf, eine Art diphasischer Schwankung mit zwei ziemlich niedrigen, aber gleich grossen Ausschlägen, zuerst nach oben, dann nach unten, und einem kleinen zackigen Absatz in der Mitte des Verbindungsstückes. Die flache negative Finalschwankung schliesst sich unmittelbar an. Die Abl. I (Fig. 12a u. b) zeigt dagegen in regelloser Abwechslung 2 Arten von Ventrikelelektrocardiogrammen: einmal eine grosse, breite, negative J_p-Zacke mit kleinem positivem Vorschlag und einer zackigen Verdickung am aufsteigenden Schenkel; F ist positiv. Neben ihr findet sich auch hier wieder die bereits bei der ersten Aufnahme (Fig. 10) an zweiter

Stelle beschriebene Form, bei welcher nur die positive J-Zacke niedriger, das doppelgipflige Plateau breiter und ausgesprochener und die negative Finalschwankung flacher geworden ist.

In den späteren Aufnahmen verschwindet diese letztere Form und es bleibt in Abl. I nur die an erster Stelle geschilderte bestehen; in Abl. II bleibt das Bild im Wesentlichen unverändert.

Fig. 14 und 15 geben das Elektrocardiogramm in I. und II. Ableitung, 18 Stunden vor dem Tode aufgenommen, wieder. Es kommen 44 Ventrikelsystolen auf 64 Vorhofssystolen. Die Formen sind ungefähr gleich geblieben: Die am aufsteigenden Schenkel der Initialschwankung befindliche Zacke (Fig. 14) ist weiter nach oben gerückt; bei Abl. II (Fig. 15) hat sich der Gipfel der J_p-Zacke verbreitert und ausgerundet. Die ventriculäre Dissociation besteht weiter, jedoch kann man die bei Abl. II noch sehr deutlich ausgeprägte Vorhofzacke bei Abl. I nicht mehr erkennen.

Erst bei der letzten Aufnahme, 7 Stunden vor dem Tode, verändert sich das Bild wieder etwas (Fig. 16 und 17). Die Vorhofschwankungen sind bei Abl. II noch zu sehen und bekunden die weiter bestehende atrioventriculäre Dissociation. Die Zahl der Ventrikelsystolen beträgt 39 pro Minute. Die Initialschwankung ist bei Abl. I niedriger und breiter geworden; der positive Vorschlag und die Verdickung am aufsteigenden Schenkel fehlen: letzterer endet in einen seichten negativen Bogen, an dessen Ende man keine deutliche Finalschwankung unterscheiden kann. Dagegen haben wir bei Abl. II zwei verschiedene Ventrikelelektrocardiogramme, welche auch von denjenigen der früheren Aufnahmen ganz verschieden sind: eine diphasische Schwankung, die in einer langsam ansteigenden Linie zur Horizontalen ausläuft, und eine zweite mit hoher breiter J-Zacke mit breitem Gipfel, einer flachen, ausgerundeten J_p-Zacke und einem undeutlich abgegrenzten, negativen F.

Es handelt sich also in diesem Falle zunächst unzweifelhaft um eine atrioventriculäre Dissociation, einen totalen Herzblock, welcher am 3. Tage vor dem Tod einsetzte und bis zum Ende bestehen blieb. Dieser Befund liess sich bei dem schwer kranken Kinde mittelst des Saitengalvanometers leichter und sicherer erheben als durch die Aufnahme von combinirten Pulscurven. Aber über die Feststellung dieser Diagnose hinaus haben die Aufnahmen eine gewisse Bedeutung durch die eigenthümlichen Ventrikelschwankungen, welche dabei auftraten und wodurch wir einen Einblick in die innere Thätigkeit des Herzens gewinnen, welcher durch andere Methoden nicht erhalten werden kann. Die Curven beweisen, dass die Ursprungsreize für den Erregungsablauf der Ventrikelsystole nicht an der Atrioventriculargrenze entstanden sein können, weil sonst das Ventrikelelektrocardiogramm wahrscheinlich eine der gewöhnlichen sich nähernde Form angenommen hätte. Der Ursprung lag vielmehr weiter peripheriewärts, und zwar entstanden solche Reize gleichzeitig an verschiedenen Orten, wie die in der gleichen Curve vorkommenden, völlig unähnlichen elektrischen Aequivalente solcher Ventrikelcontractionen beweisen. Dieselben sehen den Elektrocardiogrammen theils rechtsseitiger, theils linksseitiger ventri-



culärer Extrasystolen ähnlich, und man kann sich entsprechend den Experimenten von Rothberger und Winterberg (21) am ehesten vorstellen, dass dieselben an irgend einer Stelle bald des rechten, bald des linken Schenkels des Reizleitungssystems oder deren Verzweigungen entstanden sind.

Vor der Frage nach der Ursache der geschilderten Störungen muss nun zunächst noch der mögliche Einwand erörtert werden, ob der ganze Symptomencomplex nicht auf Digitaliswirkung zurückzuführen ist. Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, hat das Kind im Anfang seines Hospitalaufenthalts an 4 Tagen 3 mal 5 Tropfen, und am 5. Tage noch 2 mal 5 Tropfen Digalen bekommen. Dass die Digitalis unter Umständen eine elective Schädigung der Ueberleitung bewirken kann, ist bekannt, und seit Wenckebach ist die Anwendung dieses Mittels bei dem Adams-Stokes'schen Symptomencomplex contraindicirt. v. Tabora (22) hat diese specifisch schädigende Wirkung experimentell nachgewiesen und ebenso nach ihm Selenin (23). Klinische Beobachtungen sind in der jüngsten Zeit ausser von den schon genannten Autoren beschrieben von Fauconnet (24), Volhard (25), Mackenzie (26), Windle (27). Es ergiebt sich aus diesen Mittheilungen, dass bei bereits bestehender Störung Digitalis unter Umständen dieselben vergrössern — unter Umständen allerdings auch aufheben, also heilend wirken kann. Im Uebrigen besteht die Schädigung zu allermeist in Kammersystolenausfall, und tritt gewöhnlich erst nach grossen Dosen und längerer Darreichung auf, „and a complete block from Digitalis is very exceptional“ sagt Windle. In Anbetracht des Umstandes, dass die in unserem Falle gegebene Digalendosis für das Alter des Patienten sehr klein war, nur wenige Tage [$4^1/_2$(!)] gegeben und bereits einige Tage vor dem Eintritt der Herzerscheinungen ausgesetzt worden war, ohne dass sie auf die Herzthätigkeit einen ersichtlichen Eindruck ausgeübt hatte, dürfte die Annahme einer Digitaliswirkung als Ursache des Herzblocks hier wohl als ausgeschlossen gelten.

Wir haben hier also einen durch Diphtherievergiftung hervorgerufenen Herzblock, und da nach der allgemein herrschenden Auffassung[1]) hierzu eine anatomische Unterbrechung des Ueberleitungsbündels gehört, so war es interessant, nach etwaigen Schädigungen desselben in unserem Falle zu suchen. Zu diesem Zwecke wurde aus dem mit Formalin vorbehandelten Herzen die Gegend des His'schen Bündels nach der von Tawara (9) angegebenen Methode herausgeschnitten und mittelst Gefriermikrotoms in Serienschnittte zerlegt[2]). Die einzelne Schnitte hatten eine Dicke von etwa 20 μ; es wurde jeder 5. Schnitt aufbewahrt und abwechselnd nach van Gieson und mit Sudan III-Hämatoxylin gefärbt. Von dem übrigen Myocard wurden nur einzelne Schnitte angefertigt. Sie zeigen den gewöhnlichen bei diphtheritischem Herztod erhobenen Befund. Besonders die Ventrikelscheidewand enthält zahlreiche Muskelfibrillen

1) Auf die Anführung der grossen diesbezüglichen Literatur, welche aus den letzten Jahren stammt und mehrfach zusammengestellt ist, habe ich hier verzichtet.

2) Dem früheren 1. Assistenten des hiesigen pathologischen Instituts, Herrn Dr. Budde, spreche ich für seine freundliche Unterstützung auch an dieser Stelle meinen besten Dank aus!



mit hyaliner Degeneration, bald vereinzelt, bald in Häufchen zusammenliegend. Jedoch überwiegen die intacten Zellen ganz bedeutend, und an vielen Orten kann man kaum eine degenerirte Faser auffinden. Zwischen den Muskelzellen liegen überall zahlreiche Leukocyten, deren Zahl auch für ein kindliches Herz vermehrt erscheint; kleine Zellinfiltrationen an Stelle zu Grunde gegangener Fibrillen trifft man nur ganz vereinzelt. Die Blutgefässe sind prall gefüllt, und hie und da sieht man Blutextravasate. Die Fettfärbung ergiebt eine ausserordentlich starke grosstropfige Verfettung der Muskelelemente, die fleckweise auftritt, derart, dass immer zwischen einzelnen oder gehäuften verfetteten Fibrillen eine oder mehrere intacte liegen. In der Wand des rechten Vorhofs bestehen die gleichen Veränderungen, aber nur in bedeutend geringerem Maasse. Degenerirte Fibrillen sind sehr spärlich und auch Verfettung ist wenig vorhanden.

Reizleitungssystem.

In Folge der gewählten Schnittanordnung trifft man zunächst auf einen nach hinten oben ziehenden Ast des linken Schenkels, welcher bald in den Hauptstamm einmündet, da, wo dieser durch den Annulus fibrosus hindurchtritt. In der weiteren Verfolgung des Letzteren trifft man bald auf die Abzweigung des Hauptastes des linken, sowie auch diejenige des rechten Schenkels, so dass in der Mehrzahl der Präparate drei verschiedene Theile des Reizleitungssystems zu sehen sind:

1. Der Stamm des Bündels, welcher sich weiterhin als Tawara-scher Knoten dem Annulus fibrosus von aussen anlegt, allmählich schwächer wird und auf einen kleinen Rest zusammenschrumpft.
2. Die Hauptverzweigung des linken Schenkels. Diese zieht als platter, dünner, aber breiter Streifen auf der linken Seite der Ventrikelscheidewand nach abwärts, und kann bis zu einem am untersten Rande des verarbeiteten Block abzweigenden „falschen Sehnenfaden“ verfolgt werden.
3. Der runde und ziemlich mächtige rechte Schenkel, welcher auf der rechten Seite der Scheidewand, aber innerhalb des Myocards, nach abwärts zieht.

Die Schnittserie enthält mithin den ganzen ungetheilten Stamm des Atrioventricularbündels sowie einen grossen Theil von dessen Verzweigungen. Gegenüber den bedeutenden Veränderungen im umgebenden Myocard, speciell in der Kammerscheidewand, fällt die relative Unversehrtheit des Bündels auf den ersten Blick auf. Die Muskelzellen sind überall gut erhalten, mit deutlicher Querstreifung; die Verfettung ist äusserst spärlich. An einigen wenigen Stellen finden sich kleine Rundzelleninfiltrate, und hie und da am Rande vereinzelte degenerirte Muskelfasern. Die zwischen den intacten Muskelzellen liegenden Rundzellen scheinen auch hier auffallend zahlreich. Diese Befunde sind verhältnissmässig am stärksten ausgesprochen an der Durchtrittsstelle, während im Tawara'schen Knoten pathologische Veränderungen überhaupt kaum nachweisbar sind.

Das Gleiche gilt in der Hauptsache auch für den rechten Schenkel, dessen schön erhaltene Faserzüge sich inmitten des stark verfetteten



Myocards des Ventrikelseptums in den Sudanpräparaten schon bei schwacher Vergrösserung deutlich abheben. An der Peripherie trifft man ab und zu körnige und hyaline Degeneration und etwas stärkere Verfettung; nur an einer Stelle finden sie sich über eine grössere Fläche, etwa ein Drittel bis die Hälfte des Querschnitts, verbreitet, wobei natürlich die normalen Fasern immer noch reichlich überwiegen.

Der nach oben verlaufende Ast des linken Schenkels zeigt ausser stark gefüllten Blutgefässen nichts Pathologisches. Anders der zweite, grössere Ast desselben, welcher, wie erwähnt, auf der linken Septumseite unter dem Endocard nach abwärts zieht. Die Verfettung ist auch hier überall gering. Dagegen tritt in einiger Entfernung von der Abzweigungsstelle eine hyaline Degeneration von Muskelfasern auf, deren Ausbreitung von Schnitt zu Schnitt wechselt, so dass manchmal nur wenige Fibrillen betroffen sind, manchmal bis über die Hälfte des Querschnittes zerstört ist. Jedoch liegen zwischen den degenerirten Fasern überall noch normale, und eine völlige Unterbrechung des ganzen Querschnitts besteht nirgends.

Ein ähnliches Verhalten zeigte folgender Fall:

5. Ottilie Th., $5^1/_2$ Jahre alt. Aufnahme in die Klinik am 4. Krankheitstag. Es fand sich eine geringe serös-schleimige Secretion aus der Nase, eine völlig aphonische Sprache ohne Engigkeit, ein dicker diphtheritischer Belag auf der Vorder- und Innenseite der rechten Tonsille, welcher sich schon etwas ablöste. Kleinere Beläge auf dem rechten vorderen Gaumenbogen, der Uvula und der linken Tonsille. In der rechten Submaxillargegend ein kleinapfelgrosses, in der linken ein wenig kleineres, sehr druckempfindliches Paket entzündeter Lymphdrüsen mit periglandulärem Oedem. In den nächsten Tagen breitet sich der Belag weiter aus, namentlich auch auf den weichen Gaumen, um sich vom 7. Krankheitstage ab ziemlich rasch abzustossen. Die Temperatur war fast durchweg normal. Von Anfang an traten nach therapeutischen Injectionen mehr oder weniger starke Blutergüsse auf.

Am 6. Tage trat eine Aenderung im Zustand ein: das Kind sah ganz verfallen aus, die Extremitäten wurden kühl, es stellte sich unstillbares Erbrechen ein, zu welchem sich bald darauf dunkelbraune, stinkende, flüssige Stühle gesellten. Leib weich; Milz und Leber nicht vergrössert. Gegen Ende ist das Kind äusserst matt, aber frei von Beschwerden und bei klarem Bewusstsein bis zum Tode.

Der Herzbefund war zunächst percutorisch und auscultatorisch normal, der Puls klein, weich und leicht unregelmässig. Die Pulsfrequenz schwankte zwischen 92 und 108 pro Minute. Am Nachmittage des 9. Tages fiel die Frequenz ziemlich plötzlich von 108 auf 42 pro Minute; jedem Spitzenstoss entsprach auch ein Radialpuls. Ab und zu traten auch 2 Schläge rasch hintereinander auf. So blieb der Zustand bis zu dem am 11. Tage, $6^1/_2$ Uhr Vormittags erfolgten Tod.

Die Section ergab ein grosses Herz mit braungelber Musculatur; daneben katarrhalische Bronchitis mit einigen bronchopneumonischen Herden im rechten Unterlappen. Mässiger Milztumor.

Eine Elektrocardiogrammaufnahme konnte ich erst am 10. Krankheitstage, 11 Uhr Abends, also ca. 7 Stunden vor dem Tode, machen, und zwar nur bei Ableitung I (Fig. 18 und 19). Leider kommen auch hier bei dieser Ableitung die Vorhofschwankungen nicht zum Ausdruck, so dass der stricte Beweis, dass es sich um atrioventriculäre Dissociation handelt, nicht geliefert werden kann. Trotzdem darf nach dem klinischen Verhalten eine solche wohl mit Sicherheit angenommen werden!



Die Bradycardie war zur Zeit der Aufnahme sehr bedeutend. Auf dem über 3 m langen Film waren nur 20 Ventrikelsystolen verzeichnet, deren Auszählung eine Frequenz von 31 pro Minute ergab. Man sieht, dass auch hier 2 Formen von Ventrikelschwankungen bestehen, indem für gewöhnlich eine niedrige diphasische Schwankung mit stärker ausgebildetem negativem Ausschlag und schwach angedeuteter positiver Finalschwankung sich findet, welche ziemlich häufig von einer andern Form unterbrochen wird, welche eine breite grössere positive Zacke aufweist, deren absteigender Schenkel in einen ganz seichten negativen Bogen überzugehen scheint. Bei den äusserst geringen Ausschlägen ist es natürlich schwer, sich über den Entstehungsort der Erregung ein Urtheil zu bilden: ich wäre geneigt, für die erste Form den Ursprung an der Atrioventriculargrenze anzunehmen, die zweite hingegen als ventriculäre Extrasystolen vom Typus B anzusprechen.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Bündels wurde in derselben Weise vorgenommen wie im vorigen Falle.

Die Ventrikelscheidewand zeigt als auffallendste Veränderung eine erhebliche Verfettung, derart, dass jede zweite bis fünfte Muskelfaser mit grossen Fetttröpfchen dicht gefüllt war. Körnige oder hyaline Degeneration ist nur in geringem Grade vorhanden. Auch hier liegen zahlreiche Rundzellen zwischen den Muskelfibrillen und hier und da, namentlich in der Umgebung der Blutgefässe, trifft man kleine Rundzelleninfiltrationen.

In der Wand des rechten Vorhofs findet sich ungefähr der gleiche Befund; nur Verfettung ist hier nicht in nennenswerthem Maasse vorhanden. An einzelnen Stellen bestehen kleine Blutextravasate.

Vom His'schen Bündel kommt, entsprechend der Schnittrichtung, zunächst die oberste Kuppe zu Gesicht. Im weiteren Verlauf trifft man auf die Abzweigung des linken Schenkels, dessen subendocardialen Verlauf man auf den folgenden Präparaten gleichzeitig mit dem den Annulus fibrosus durchbrechenden Hauptstamm und später mit dem Tawara'schen Knoten verfolgen kann. Der rechte Schenkel konnte dagegen nicht sicher identificirt werden: es waren gerade an der Stelle, an welcher dessen Ursprung erwartet werden durfte, einige Präparate zerfetzt, und im weitern Verlauf fehlte den Präparaten der dem rechten Ventrikel zugekehrte Theil des Ventrikelseptums, in welchem er wahrscheinlich zu suchen war!

Im Tawara'schen Knoten und dem Hauptstamm des Bündels sind die Muskelfasern ausnahmslos unversehrt, mit gut erhaltener Querstreifung. Der Knoten ist überhaupt frei von jeder pathologischen Veränderung. In der Gegend des Durchtritts findet sich, wenigstens in einzelnen Präparaten, eine geringe Verfettung, welche aber immer den grössten Theil des Querschnitts frei lässt und auch innerhalb der befallenen Partien nur wenige Fasern befällt. — Ausserdem trifft man noch spärliche kleine Infiltrationsherde. Körnige oder hyaline Degeneration der Muskelelemente ist dagegen nirgends nachzuweisen.

Der linke Schenkel, welcher fast durch die ganze Serie hindurch als breites dünnes Band unter dem Endocard nach hinten und abwärts



zieht, ist bei seinem Abgang von dem Stamm des Bündels völlig intact. Er theilt sich bald in zwei Aeste, welche nebeneinander verlaufen und von denen der nach hinten liegende nicht vollständig auf den Schnitten zu sehen ist. So weit er erhalten ist, ist er so gut wie frei von pathologischen Veränderungen. Im vordern Ast dagegen tritt im weitern Verlauf zunächst eine ziemlich geringe Verfettung auf, welche immerhin bedeutender ist als diejenige des Hauptstammes. Weiterhin findet sich hyaline Degeneration, zunächst nur in vereinzelten Fasern, dann aber stärker, so dass sie an einer Stelle etwa die Hälfte des Querschnitts des Astes zerstört. An Stelle der zerfallenen Fasern tritt Leukocyteninfiltration. Da, wo die Serie aufhört, ist der Ast wieder fast vollständig normal.

Wir haben also hier 2 Fälle von completer atrioventriculärer Dissociation bei diphtheritischem Herztod, in welchem im Gegensatz zu dem Befund von Magnus-Alsleben (16) eine nennenswerthe anatomisch nachweisbare Veränderung des Hauptstamms des His'schen Bündels nicht vorlag und nur an den Schenkeln eine etwas stärkere Schädigung bestand, die aber immerhin nicht genügte, um die Entstehung des Herzblocks zu erklären. Diese wichtige Thatsache beweist, dass zum Studium der Beziehungen des Diphtherieherztodes zum Reizleitungssystem einseitige anatomische Untersuchungen nicht verwandt werden können: nur exacte klinische Untersuchungen sind hier beweiskräftig! Andererseits steht es aber durch die zahlreichen klinischen, anatomischen und experimentellen Untersuchungen der letzten Jahre fest, dass eine derartige complete und bis zum Tode andauernde Leitungsunterbrechung immer in einer localen Schädigung des Atrioventricularbündels ihre Ursache hat. Man kann also nur annehmen, wenn man an der myogenen Theorie der Reizleitung festhält, dass durch das Diphtheriegift eine bis zum völligen Erlöschen der Function gehende Schädigung der musculären Elemente des Bündels — etwa im Sinne Rolly's (28) — stattgefunden hat, ohne dass dieselbe in einer mikroskopisch nachweisbaren Veränderung derselben zum Ausdruck kommt. Natürlich wäre im Sinne der neurogenen Theorie der Reizübertragung ebensowohl eine Schädigung der zahlreichen nervösen Elemente des Bündels denkbar.

Zur Untersuchung der Frage, ob das Diphtheriegift eine specifische Affinität zum Reizleistungssystem besitzt, wurden ausserdem noch einige Thierversuche angestellt, welche hier kurz erwähnt sein mögen. 4 Kaninchen wurden verschieden grosse Menge von Diphtherietoxin — 0,005, 0,006, 0,01, 0,016 ccm pro kg — in die Ohrvene eingespritzt und die Herzthätigkeit fortlaufend elektrocardiographisch untersucht. Gewöhnlich traten nach ungefähr 20 Stunden deutlich sichtbare Krankheitserscheinungen auf und nach etwa 2 Tagen gingen die Thiere ein. Ein einziges derselben, welches die kleinste Dosis — 0,005 pro kg — erhalten hatte, erholte sich, nachdem es Tage lang kalt, unbeweglich und ohne zu fressen da gelegen hatte, nach einer etwa 7tägigen Erkrankung wieder.

Ich halte es nicht für nöthig, die auf diese Weise erhaltenen Curven hier wiederzugeben, da die dabei auftretenden Aenderungen des



Ventrikelelektrocardiogramms, soweit meine Erfahrung reicht, sich nicht spezifisch von denjenigen zu unterscheiden scheinen, welche man bei anderen Herzschädigungen im Thierversuch erhält. Verlangsamte oder aufgehobene Ueberleitung bestand in keinem Falle.

Zusammenfassung.

Während die leichtere Form der diphtheritischen Myocarditis in unseren Fällen im Elektrocardiogramm keine Erscheinungen machte, traten beim diphtheritischen Herztod Veränderungen der Ventrikelschwankung auf, welche wahrscheinlich als Ausdruck der schweren Herzschädigung aufzufassen sind. Die dieser Untersuchung zu Grunde gelegten 6 Fälle der ersten Kategorie zeigten keine Ueberleitungsstörungen, dagegen 2 von den 5 Fällen von Herztod vollständige, bis zum Tode andauernde atrioventriculäre Dissociation.

Diese Thatsache, sowie das Ergebniss der Thierversuche, beweisen, dass keine besondere Verwandtschaft des Diphtheriegiftes zum Reizleitungssystem besteht, sondern dass bei der bekannten relativen Unabhängigkeit dieses Systems vom übrigen Myocard dasselbe bei der diphtheritischen Herzschädigung befallen werden kann, aber nicht befallen werden muss. Dabei ist leicht einzusehen, dass diese Complication in Anbetracht des in jedem Falle bereits schwer geschädigten Herzmuskels prognostisch ungünstig ist, und unter Umständen den tödtlichen Ausgang verschulden kann.

Sehr wichtig ist, dass in unseren beiden Fällen von Herzblock das His'sche Bündel nur unbedeutende anatomische Veränderungen aufwies. Es ist dies ein Beispiel dafür, dass hier klinische Schädigungen bis zur völligen Aufhebung der Function vorkommen können, ohne dass dies anatomisch zum Ausdruck kommt. Hiermit gewinnt dieser Befund einen über den engen Rahmen des vorliegenden Themas hinausgehende allgemeine Bedeutung.

Nachtrag.

Nach Abschluss dieser Untersuchungen erschien eine Arbeit von Price und Mackenzie über „Auricular fibrillation and heart-block in Diphtheria" (Heart, Vol. III, 1912), welche über einen Fall von Diphtherieherztod berichtet, in welchem obige Diagnose durch Pulscurven gestellt werden konnte. Anatomisch fand sich, wie in meinen Fällen, ein im grossen Ganzen unversehrtes Atrioventricularsystem bei ausgedehnten interstitiellen und parenchymatösen Veränderungen des Ventrikelmyocards und erheblich geringeren der Vorhöfe.

Die Verfasser lehnen die Annahme einer toxischen Schädigung des Bündels ohne anatomisch nachweisbaren Befund an demselben ab, und suchen vielmehr die Erklärung der atrioventriculären Dissociation in einer mangelnden Anspruchsfähigkeit des schwer geschädigten Myocards bei normal functionirender Ueberleitung. Diese Auffassung ist m. E. schon deshalb unbefriedigend, weil in zahlreichen Fällen von ebenso schweren anatomischen Veränderungen des Herzmuskels klinisch keine Ueberleitungsstörungen vorhanden sind.

Literatur.

1. Einthoven, Weiteres über das Elektrocardiogramm. Pflüger's Arch. 1908. Bd. 122.
2. Kraus und Nicolai, Ueber das Elektrocardiogramm unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Berl. med. Ges. 29. 5. 1907; u. Berl. klin. Wochenschr. 1907.
3. Nicolai, Der Elektrocardiograph als Hilfsmittel für die Diagnostik des praktischen Arztes. Deutsche med. Wochenschr. 1912. H. 4 und 5.
4. Feer, Lehrbuch der Kinderheilkunde. 1911.
5. Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde. 1911.
6. Bingel, Die „schleichende Diphtherievergiftung" und ihre Behandlung durch intralumbale Seruminjectionen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 104.
7. Romberg, Pässler, Bruhns und Müller, Untersuchungen über die allgemeine Pathologie und Therapie der Kreislaufsstörungen bei acuten Infectionskrankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899. Bd. 64.
8. Dietlen, Ueber Herzdilatation b. Diphtherie. Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 683.
9. Tawara, Das Reizleitungssystem des Säugethierherzens. G. Fischer. Jena 1906.
10. Mönckeberg, Untersuchungen über das Atrioventricularbündel im menschlichen Herzen. G. Fischer. Jena 1908.
11. Amenomiya, Ueber das Atrioventricularbündel des Herzens bei Diphtherie. Virchow's Arch. 1910. Bd. 202.
12. Heilhecker, Zur Pathologie des His'schen Atrioventricularbündels bei dem Adams-Stokes'schen Symptomencomplex (und bei Diphtherie). Inaug.-Diss. Heidelberg 1911; und Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1911. Bd. 8.
13. Löw, Beiträge zur Pathologie des Reizleitungssystems. Ziegler's Beitr. 1910. Bd. 49.
14. Bürger, Ueber Herzfleischveränderungen bei Diphtherie. Mittheil. a. d. Hamb. Staatskr. 1911. Bd. 12. H. 1. (Cit. nach Tanaka.)
15. Tanaka, Ueber die Veränderungen der Herzmusculatur, vor Allem des Atrioventricularbündels, bei Diphtherie; zugleich ein Beitrag zur Frage der Selbstständigkeit des Bündels. Virchow's Arch. 1912. Bd. 207.
16. Magnus-Alsleben, Zur Kenntniss der vorübergehenden Ueberleitungsstörungen des Herzens. Zeitschr. f. klin. Med. 1910. Bd. 69.
17. Fleming und Kennedy, Heart. Vol. II. 2.
18. H. Straub, Der Einfluss von Strophantin, Adrenalin und Muskarin auf die Form des Elektrocardiogramms. Zeitschr. f. Biol. Bd. 53.
19. Pribram und Kahn, Pathologische Elektrocardiogramme. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 99.
20. Kraus und Nicolai, Das Elektrocardiogramm des gesunden und kranken Menschen. Veit & Cie. Leipzig 1910.
21. Rothberger und Winterberg, Pflüger's Arch. 1910. Bd. 135; und 1911. Bd. 141 und 142.
22. v. Tabora, Ueber die experimentelle Erzeugung von Kammersystolenausfall und Dissociation durch Digitalis. Diese Zeitschr. 1906. Bd. 4.
23. Selenin, Das Elektrocardiogramm und die pharmakologischen Mittel aus der Gruppe des Digitalins und des Digitoxins. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 143.
24. Fauconnet, Ueber Herzbigeminie nach Digitalisgebrauch. Münchener med. Wochenschr. 1904.
25. Volhard, Digitaliswirkung auf die Reizleitung. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 97.
26. Mackenzie, Digitalis. Heart. 1911. Vol. III. No. 4.
27. Windle, Heart-block from drugs of the digitalis group. The comparative effects of digitalis, strophantus, squill and apocynum. Heart. Vol. III. No. 1.
28. Rolly, Ueber die Wirkung des Diphtheriegiftes auf das Herz. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak. 1899. Bd. 42.



XXX.

Aus der II. medicinischen Universitätsklinik zu Berlin
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. F. Kraus).

Neue Beiträge zur experimentellen Alkoholforschung mit besonderer Berücksichtigung der Herz- und Leberveränderungen.

Von

Martin Bischoff.

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

„Wer Sorgen hat, hat auch Liqueur" sagt Wilhelm Busch. Diesem Sorgenbrecher, dem Lethe der vielgeplagten Menschheit, wird in neuerer Zeit der Vorwurf gemacht, er sei einer der ärgsten Feinde des Menschengeschlechts, und dies um so mehr, als er sich unter so angenehmen Begleiterscheinungen an den Menschen heranschleicht. Die genauen Beobachtungen der neueren Zeit haben ja auch ergeben, dass bei starkem Alkoholmissbrauch die Lebensdauer erheblich herabgesetzt wird, was einmal durch directe Schädigung von lebenswichtigen Organen und zweitens durch Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Gesammtorganismus äusseren Einflüssen gegenüber zu Stande kommt. Eine bekannte Thatsache, die unter die zweite Kategorie zu gruppiren wäre, ist die, dass Potatoren, die eine Pneumonie acquiriren, dieser häufig erliegen. In ersterer Hinsicht wäre anzuführen: Das zur Berühmtheit gewordene Münchener Bierherz, die Lebercirrhose und Leberverfettung, die chronische Nephritis, die Pachymeningitis haemorrhagica und die Arteriosklerose. Dies wären die hauptsächlichsten Befunde bei den Sectionen von Potatorenleichen. Nun haben verschiedene Forscher, wie Dahlström, Duchek, Kremiansky, Magnan und Ruge in den fünfziger bis siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts und in neuerer Zeit Bachem, Bauer und Bollinger, v. Baumgarten, Bickel, Dennig, Dujardin-Beaumetz et Audigé, Fahr, Kulbin und Overton versucht, auf experimentellem Wege bei verschiedenen Thiergattungen ähnliche Organveränderungen, wie die beim Menschen beobachteten, hervorzurufen, ohne zu einem nennenswerthen positiven Resultate zu gelangen, wenigstens soweit speciell Herzalterationen in Betracht kommen. Es war daher der Mühe werth, noch einmal derartige Versuche in modificirter Form anzustellen. Im Folgenden sollen nun nach vorangehender kritischer Würdigung der einschlägigen Literatur in Bezug auf Leber- und Herzveränderungen die Resultate meiner, auf Veranlassung und unter Leitung von Dr. K. Reicher angestellten Experimente eine Besprechung finden. Gelegentlich sollen sie zu analogen Befunden im menschlichen Organismus in Parallele gestellt und, soweit angängig, die Topik der pathologischen Veränderungen unserem Verständniss nähergerückt werden.



Leberveränderungen.

Wenden wir unsere Aufmerksamkeit zunächst der Leber zu, so finden wir die Forscher, die über die an diesem Organ durch den Alkohol hervorgerufenen Veränderungen gearbeitet haben, in zwei Lager getheilt: hier Cirrhose, dort Verfettung.

Die Entstehung einer Lebercirrhose auf Grund einer Alkoholintoxication ist ja nach unseren klinischen Erfahrungen recht gut denkbar. Immerhin ist es aber aus der grossen Reihe von Forschern, die in den letzten 60 Jahren experimentell auf diesem Gebiete thätig gewesen sind, nur de Rechter, Mertens, Inghilleri, Burzio und Fischler gelungen, mehr oder weniger ausgeprägte Cirrhosen durch Alkoholdarreichung bei Thieren zu erzeugen. Allerdings kehrt bei allen diesen Forschern die Bemerkung wieder, dass dieser Befund neben mehr oder weniger ausgesprochener Degeneration oder Atrophie der Parenchymzellen der Leber erhoben wurde. Nach den Ergebnissen der bisherigen Forschung kann man wohl einen Zusammenhang der bindegewebigen Wucherung mit der Parenchymdegeneration als feststehend ansehen, und zwar derart, dass die Degeneration des Parenchyms der Proliferation des Bindegewebes zeitlich vorausgeht. In diesem Sinne äussert sich auch der einen vermittelnden Standpunkt einnehmende Forscher Kretz, der den Uebergang von dem bekannten degenerativ-toxischen Leberzellschwunde, wie er bei der experimentellen Alkoholvergiftung leicht zu constatiren sei, zur beginnenden Cirrhose in der regenerativen Leberhypertrophie erblickt. Da sich jedoch bei den für die vorliegende Arbeit gemachten Versuchen keine Andeutung von Bindegewebsvermehrung oder auch nur von einer, dieser vielleicht vorausgehenden Leukocytenansammlung ergab, so mögen diese Angaben unter Hinweis auf Fischler's Arbeit: „Die Entstehung der Lebercirrhose nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten", und Eisenmenger's Untersuchungen: „Ueber Stauungscirrhose der Leber" genügen. Auf diese letzte Publication, die besonders die zeitliche Aufeinanderfolge der Bindegewebswucherung im Centrum und in der Peripherie der Leberläppchen beleuchtet, soll aus später zu besprechenden Gründen schon hier besonders aufmerksam gemacht werden.

Die andere Gruppe von Forschern, welche die Fettleber als charakteristische Leberveränderung bei chronischem Alkoholismus ansehen, hat ihren eifrigsten Vertreter in Fahr. Dieser vermisste an seinem Sectionsmaterial, das sich aus den chronischen Schnapssäufern des Hamburger Hafens zusammensetzt, eigentlich nie eine Fettleber, weshalb er die fettige Degeneration der Leber für das constanteste und charakteristischste Symptom des chronischen Alkoholismus angesehen wissen will, zumal die Fettleber fast nie von Cirrhose begleitet war.

Aehnliche Angaben macht v. Baumgarten, der bei Sectionen von Potatorenleichen in Königsberg häufig diffuse Fettleber fand, und zwar von rein infiltrativem, nicht degenerativem Charakter und ohne Erscheinungen beginnender Cirrhose. Nur in etwa 5 pCt. seiner Fälle liess sich Lebercirrhose nachweisen.

Von Weichselbaum wurden in Wien lange Zeit hindurch syste-

matische Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholismus und Leberveränderungen angestellt, welche zeigten, dass in sehr vielen Fällen von Alkoholismus Fettleber mit oder ohne gleichzeitige Bindegewebswucherung vorhanden ist.

Auch aus vorliegenden Untersuchungen lässt sich für die Theorie der Fettleber bei chronischem Alkoholismus weiteres Beweismaterial beibringen; denn in zahlreichen Fällen liessen sich bei meinen Versuchsreihen die ersten Ansätze zu einer Fettleber beobachten, und zwar zeigte sich das Fett immer zunächst um die Centralvene gruppirt, wie dies auch aus den beigegebenen Photogrammen No. 1 und 2 hervorgeht. Man sieht deutlich, wie nach dem Rande des Acinus zu die dunkle Körnelung abnimmt. (Das Roth

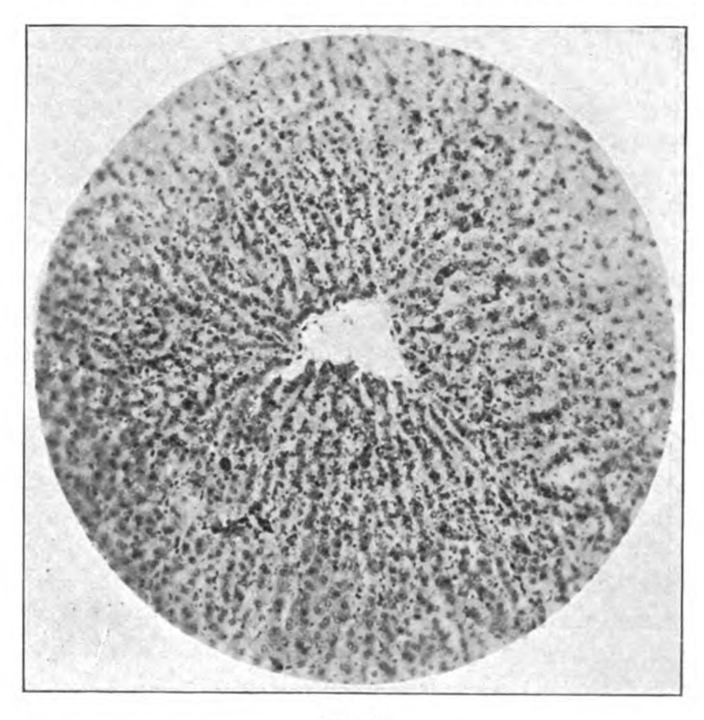


Abb. 1.

des Sudans ist im positiven Bilde dunkler als das Blau des Hämalauns der Kerne[1]). Bei stärkerer Vergrösserung (Abb. 2) erkennt man, dass das Fett intracellulär liegt, vielfach in feinsten Tröpfchen angeordnet ist und im Bilde den Eindruck hervorruft, als sei der Zellleib mit Staub angefüllt. An anderen Stellen haben sich grössere Tröpfchen bis zur Grösse von Zellkernen und darüber angesammelt und überlagern oder verdrängen den Kern. Die Kerne selbst sind deutlich sichtbar; zu erkennen sind sie an ihrem scharfen, dunklen Rande, der helleren Mittelpartie und den darin befindlichen 1—3 Kernkörperchen, die im Präparat dunkelblau gefärbt sind. Ueber die Zellkerne im allgemeinen ist noch

1) Färbung der Gefrierschnitte mit Sudan III-Hämalaun, der Paraffinschnitte mit Hämalaun oder Hämalaun-v. Gieson.



nachzutragen, dass sie in den geschädigten Lebern sich blasser färben als in den normalen.

Die in Abb. 1 und 2 sichtbaren, zwischen den Leberzellbalken gelegenen helleren Zwischenräume sind die mit Blutkörperchencylindern prall angefüllten Capillaren. In Abb. 2 sieht man auch an den mit c bezeichneten Stellen die nur schattenhaft erkennbaren rothen Blutkörperchen und zwischen ihnen einige Zellen lymphocytären Charakters. Aus der ziemlich weiten Centralvene ist wahrscheinlich beim Schneiden der Blutcylinder ausgefallen.

Makroskopisch boten die zur Verwendung gekommenen Lebern das Bild der Stauung; sie waren von dunkelblaurother Farbe und liessen manchmal schon makroskopisch die eingestreuten helleren, fetthaltigen Partien erkennen.

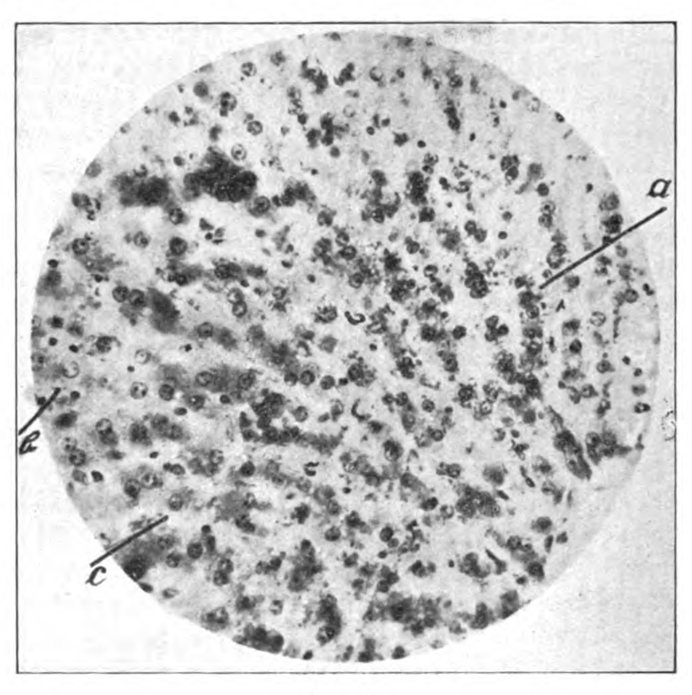


Abb. 2.

Der auffallende, hier durchweg beobachtete Befund der centralen Verfettung der Leberläppchen, der sonst nur ausnahmsweise, aber ohne dass sich für diese Ausnahme eine Begründung finden liesse (Orth), erhoben wird, soll weiter unten seine Erklärung finden.

Der Vorwurf, dass es sich bei den soeben mitgetheilten Beobachtungen nicht um eine specifische Wirkung des Alkohols handele, wird dadurch widerlegt, dass erstens alle Lebern, die makroskopisch oder mikroskopisch Anzeichen von Coccidiose zeigten, von der Verwerthung ausgeschlossen wurden, zweitens an den Lebern der normalen und mit Wasser behandelten Kaninchen nie Spuren von Fett gefunden wurden, und drittens dadurch, dass der Befund der Verfettung sich in einer ganzen Reihe von Fällen mit grosser Regelmässigkeit erheben liess.

Die Entscheidung der Frage, ob das in den angeführten Fällen

beobachtete Fett infiltrativen oder degenerativen Ursprungs ist, wird nicht so klipp und klar zu fällen sein. Für die fettige Degeneration, als deren morphologisches Charakteristicum nach Munk die kleinen, zahlreichen, fein vertheilten Tröpfchen der Zelle gelten, spräche in unseren Fällen die im Bild als staubartige Einlagerung zum Ausdruck kommende Verteilung des Fettes, während das aus dem Säftestrom dem Zellkörper zuströmende Fett zu den grösseren, in unseren Figuren sichtbaren Tropfen zusammenfliesst, wie dieser Vorgang ja auch anderweitig beobachtet worden ist. Es lässt sich demnach wohl annehmen, dass die geschädigte Zelle — als sichtbarer Ausdruck der Schädigung möge die fettige Degeneration gelten — das mit dem Säftestrom zugeführte Fett nicht verbrauchen kann, daher in grossen Tropfen in sich aufspeichert. Es könnten somit sehr wohl beide Vorgänge nebeneinander sich abspielen. Wahrscheinlich trifft auch hier mal wieder die aurea mediocritas das Richtige!

Das bei bestehender Stauung in der Leber eine Schädigung der centralen Läppchenantheile keineswegs zu den Seltenheiten gehört, geht aus den Angaben Eisenmenger's hervor, welcher ein Präparat, das von einem Falle mit acuter Stauung stammt, eingehender bespricht. „Es ist hier noch gar nicht zu einer nennenswerthen Erweiterung der Capillaren gekommen — von Compression kann hier also gar nicht die Rede sein — und trotzdem befinden sich die Zellen im Centrum der Acini bereits im Zustande der fortgeschrittenen fettigen Degeneration". Der Autor erklärt den Vorgang so, dass die Stauung und consecutive Verlangsamung des Blutstromes in den Capillaren die Folge hat, dass der Gehalt des Blutes an nutritiven Elementen bereits an den peripheren Partien der Acini erschöpft wird. Die Zellen der centralen Partien leiden in ihrer Ernährung und Function und gehen durch fettige Degeneration zugrunde, während die Zellen an der Peripherie entsprechend hypertrophiren können.

Bedenken wir nun ferner, dass an der Stelle der langsamsten Blutcirculation — also in der, der Centralvene zunächst gelegenen Partie des Acinus — auch der niedrigste osmotische Druck herrscht und nach Overton's Untersuchungen die unter Einwirkung des Alkohols stattfindende Protoplasmazerstörung hauptsächlich vom osmotischen Druck abhängt, so ist der in unseren Fällen immer wiederkehrende Befund der Verfettung gerade der centralen Partien der Leberläppchen nicht besonders auffallend.

Herzveränderungen.

Wir kommen nunmehr zu unserem eigentlichen Thema: „Welche Veränderungen erzeugt der Alkohol am Herzen? Zunächst sei die Anführung einiger experimenteller Feststellungen über den Einfluss des Alkohols auf Blutdruck und Herzarbeit gestattet. Bachem fand am isolirten Warmblüterherzen bei geringen Dosen (0,2 pCt. Alkoholgehalt) eine Blutdrucksteigerung und Verbesserung des Herzens. Auch Parkes und Wollowicz, die an einem jungen Manne experimentirten, schlossen aus den Pulscurven, dass Alkohol stärkere und raschere Zusammenziehung des linken Ventrikels hervorrufe. Macki (cit. nach Bollinger) glaubt, dass der Alkohol erst indirect durch Erweiterung der Hautgefässe eine



Verlangsamung des Blutstromes bedingt und dass der Herzmuskel in Folge der Drucksteigerung in der Aorta zwecks Ueberwindung des Widerstandes zu vermehrter Arbeit angeregt und somit hypertrophisch wird. Die Erhöhung des Blutdrucks sowie die Beschleunigung der Herzaction, die auch Bauer und Bollinger fanden, erwiesen sich als direct proportional zur Menge der genossenen Flüssigkeit, weshalb diese Forscher der Ansicht sind, dass der missbräuchliche Genuss concentrirter Spirituosen das Herz weit weniger schädigt, als andere Organe, während übermässiger Bierconsum im umgekehrten Sinne wirkt.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Resultate anderer Forscher. So fand Botcharov am isolirten Kaninchenherzen, dass Lösungen von $^3/_4$ bis 4 pCt. Alkoholgehalt das Herz bedeutend schwächen und zum diastolischen Stillstand bringen. Eine ähnliche Beobachtung machte Gutnikow, der Hunden gewaltige Mengen von Alkohol per os verabfolgte; er vergiftete die Thiere mit fast tödtlichen Gaben, wobei die Blutdruckhöhe auf ein Minimum sank. Die Herabsetzung des Blutdrucks finden wir von Dennig, Hindelang und Grünbaum auch für den Menschen bestätigt: „Je grösser die Alkoholdosis, desto mehr sinkt der Druck und desto langsamer erreicht er wieder die frühere Druckhöhe. Das Sinken des Blutdrucks scheint zum Theil durch Erweiterung der peripheren Arterien bedingt". Dieser letzteren Angabe widerspricht Haskovec, der das Sinken des Blutdrucks als Ausdruck einer directen Herzschädigung ansieht.

Bezüglich der Entstehung einer Herzvergrösserung nach Alkoholeinwirkung stellte Bickel fest, dass zwischen den Herzaufnahmen (mittelst Moritz'schen Apparates), die 10 Minuten nach der Vergiftung eines Hundes mit 50 proc. Alkohol (100 ccm für 3—4 kg Hund) gemacht, alle 5 Minuten wiederholt und schliesslich nach 17 stündiger Vergiftung abermals angefertigt worden, und den vor der Alkoholzufuhr angefertigten Röntgenbildern des Herzens kein Unterschied besteht (cit. nach Thorel).

Danach scheint also dem Sinken des Blutdrucks bei höheren Alkoholdosen keine Herzvergrösserung (etwa in Folge Dilatation wegen mangelnder Contractionsfähigkeit des geschädigten Herzmuskels) parallel zu gehen.

Ist nun die starke Blutfüllung der Organe unserer Thiere, wie sie für Niere und Leber schon beschrieben wurde und für das Herz weiter unten angeführt wird, ein Resultat der Blutdruckerniedrigung, so müsste dies die Annahme bestätigen, dass der Alkohol in grösseren Dosen, wie sie in fortgeschrittenen Stadien in unseren Fällen angewandt wurden, ein Sinken des Blutdrucks verursacht. Denn die cyanotische Verfärbung der Organe (makroskopisch) und die pralle Füllung der Capillaren (mikroskopisch) fanden sich nicht bei den Controlthieren.

Steht nun diese Aenderung des Blutdrucks im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung in irgend welcher Verbindung mit den an Organen von Potatoren beobachteten Veränderungen oder sind diese lediglich toxischer Natur? Einen Beitrag zur Beantwortung dieser Frage finden wir bei Ribbert (cit. nach Herxheimer), der bei der fettigen Degeneration der Organe experimentell feststellte, dass die Vertheilung des



Fettes von Circulationsverhältnissen abhängt. Bei verringertem Druck leiden solche Bezirke, welche am schwierigsten Blut erhalten, zuerst, und es zeigt sich, dass die bei künstlicher Injection am schwierigsten injicirbaren Abschnitte gerade die gleichen sind, welche bei der gewöhnlichen streifig getigerten Fettzeichnung im Herzen das Fett enthalten.

Könnte man sich andererseits nicht denken, dass das mit der Noxe beladene, gestaute Blut eine längere Einwirkung der Schädlichkeit auf die Zellen und damit eine schnellere ungünstige Beeinflussung derselben bewirkt? Für diese Theorie würde die so deutlich sichtbare, oben erwähnte centrale Verfettung der Leberläppchen sprechen. Während bei der gewöhnlichen Stauungsleber zuerst die peripheren Zellen des Leberläppchens fettig entarten oder mit Fett infiltrirt werden, und nur ausnahmsweise, aber ohne dass sich eine Begründung der Ausnahme finden liesse, die Fettinfiltration um die Vena centralis herum gefunden wurde (Orth), trat bei unseren Alkoholkaninchen, wie schon ausführlich beschrieben, die Fettinfiltration um die Vena centralis herum ein. Dass an der Leber die Veränderungen am Meisten fortgeschritten waren, lässt sich wiederum daraus am Besten erklären, dass der vom Darm aus in die Blutbahnen resorbirte Alkohol zuerst zur Leber gelangt und folglich hier noch am Wenigsten verdünnt und daher am Wirksamsten ist, wozu als die Schädigung förderndes Moment vielleicht noch die Stauung hinzukommt.

Wenden wir uns nach dieser theoretischen Erörterung wieder den durch Alkohol am Herzen verursachten Schädigungen zu, so finden wir in der Literatur zwei Arten von Veränderungen:

1. Myocarditis fibrosa (Myofibrosis cordis — Dehio);
2. das Fettherz.

So fand Dehio bei einem Münchener Bierherzen eine hochgradige Myofibrose, die fast an eine richtige Schwiele erinnerte, nicht im ganzen Myocard, sondern nur an den subendocardialen Schichten, sowie an den Trabekeln und Papillarmuskeln. „Es lässt sich denken, dass der Alkohol eine schädigende und reizende Wirkung sowohl auf die specifische Muskelsubstanz als auch auf das interstitielle Bindegewebe ausübt und somit durch seine direct toxischen Einflüsse eine chronische, mit Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes einhergehende Myocarditis bewirkt.“ [Dehio[1]).]

Diese Art von ausgesprochener Zunahme des Bindegewebes konnten wir nur bei einem Versuchsthiere beobachten, sie scheint also jedenfalls für die Frühstadien der Alkoholschädigung nicht in Betracht zu kommen.

Dagegen konnte eine andere, mit dem Bindegewebe zusammenhängende Veränderung in einem Falle beobachtet werden: die von Huchard mit dem Namen coeur cardiaque bezeichnete. Unter diesem Namen versteht Huchard (cit. nach Dehio) diejenigen Veränderungen des Myocards, welche bei chronischer Insufficienz des Herzens auftreten

1) Eine Verfettung der Muskelfasern konnte Dehio nicht feststellen, weil die Präparate in Alkohol aufbewahrt wurden.



müssen, einerlei, ob diese Insufficienz durch einen Klappenfehler oder durch sonstige Ursachen hervorgerufen wird. Diese Veränderungen bestehen in venöser Stase und Cyanose des Herzfleisches, und nach Huchard's Ansicht müsse jene in erster Linie zu einer Vermehrung des perifasciculären und interstitiellen Bindegewebes führen. Bei lange anhaltender Cyanose des Herzens kommt es auch zur Atrophie der Muskelfasern in der Umgebung der bluterfüllten Venen. An Stelle des zu Grunde gegangenen Muskelparenchyms hypertrophirt das Bindegewebe und man erhält dann Bilder, welche mit der diffusen Sklerose die grösste Aehnlichkeit haben.

Nach Dehio führt diese venöse Hyperämie des Myocards, die durch Erhöhung des intracardialen Blutdruckes und somit durch Verengerung der Venenlumina Stauungen in den Capillaren hervorruft, gemäss einem allgemeinen biologischen Gesetz bei längerer Dauer zur Verdickung des bindegewebigen Gerüstes des Organs.

In einem unserer Fälle (Thier No. 101) findet sich nun in der Vorderwand des linken Ventrikels nicht weit von der Herzspitze dicht unter dem Epicard eine ziemlich grosse Stelle, an der jedes Muskelbündel (längs getroffen) von einer sehr deutlich sichtbaren, ziemlich dicken Faser von Bindegewebe auf beiden Seiten begleitet ist — Färbung nach Mallory und v. Gieson. — Die Muskelbündel sind nicht schmaler als an den Präparaten von derselben Gegend der normalen Controlthiere, wo die Bindegewebsstreifen nicht so regelmässig und deutlich zu sehen sind. Die Kernfärbung der Herzmuskelzellen ist gut ausgesprochen und nicht blasser als sonst (Hämalaunfärbung). Bei diesem Thier findet sich auch die gut ausgesprochene pralle Füllung der Venen und Capillaren im Herzen, sowie Leber und Niere. Deutliche Zeichen von Fettinfiltration sind bei ihm in keinem Organ nachzuweisen; nur eine diffuse Trübung der gewundenen Harnkanälchen. An dieses Kaninchen (No. 101) waren 41 Tage hindurch täglich 10 ccm Schnaps + 10 ccm Wasser verfüttert worden. Es starb plötzlich ohne nachweisbare Ursache.

Ueber die Bedeutung dieses Befundes, der leider bei dem so reichlichen Material vereinzelt dasteht, lässt sich streiten. Er sollte hier nur Erwähnung finden. Jedenfalls sei aber hervorgehoben, dass die Menge des verfütterten Alkohols bedeutend geringer war, als bei den anderen Fällen, und daher die toxische Wirkung nicht eine so intensive war. Dass eine gewisse specifische Thätigkeit des Alkohols in Frage kommt und nicht nur eine ev. durch die vermehrte Flüssigkeitszufuhr erzeugte Plethora für die Veränderung verantwortlich zu machen ist, wie dies Bauer und Bollinger hervorheben, geht daraus hervor, dass sich bei den Controlthieren, die täglich 20 ccm Wasser bekamen, auch nicht die Andeutung einer derartigen Vermehrung des Bindegewebes findet. Auch ist in unseren Fällen die Flüssigkeitszufuhr wohl keine so erhebliche, dass sie eine dauernde Schädlichkeit für den Herzmuskel darstellen könnte.

Bemerkenswerth aber an dem vorher beschriebenen Befunde ist jedenfalls die Localisation der Veränderung in der Wand des linken Ventrikels nicht weit von der Herzspitze, die nach Köster eine der Prädilectionsstellen für myocarditische Flecken bildet.



Ein Referat Riegel's sagt darüber genauer: Nach Köster, dem wir eine sehr werthvolle Mittheilung über die anatomischen Veränderungen bei Myocarditis verdanken, können die myocarditischen Flecke, die aus faserigem, sehnig glänzendem, parallel der Richtung der Muskelfasern verlaufendem Bindegewebe bestehen, an jeder beliebigen Stelle der Musculatur sitzen, entstehen aber mit Vorliebe an zwei grösseren Partien des linken Herzens. Die eine Partie sind die der Herzspitze näher liegenden zwei Drittel der Vorderfläche des linken Ventrikels. Die andere Partie, an welcher die Myocarditis fast noch häufiger vorkommt, befindet sich an der Hinterfläche des linken Ventrikels, und zwar sind es hier mehr die zwei Drittel, die nach dem Vorhof zu liegen. Diese myocarditischen fibrösen Flecke pflegen, wenn sie in geringerer Zahl und Ausdehnung vorhanden sind, nach Köster sehr oberflächlich zu liegen; ja, es giebt Herzen, an denen sie überhaupt nur an den oberflächlichen Muskellagen, also in der äusseren Musculatur des Herzens auftreten. Auch die Papillarmuskeln, namentlich der linke Papillarmuskel der Mitralis, sind nach Köster der Lieblingssitz der Myocarditis. Dies wird durch einen von Riegel genau beschriebenen Fall bestätigt.

Ein anderes auf die Vertheilung der myocarditischen Flecke Bezug nehmendes Citat aus Köster findet sich bei Thorel. Dort heisst es: „Bei genauerer Betrachtung sieht man, dass es diejenigen Stellen sind, an welchen die beiden Papillarmuskeln in die Wand übergehen."

Nach dieser Erörterung über die Vermehrung des Bindegewebes im Herzen kommen wir nun zu der zweiten Kategorie von Veränderungen: dem Fettherz.

Fahr fand unter 114 Sectionsfällen von Potatorenleichen 30 mal Fettherz und nach einer anderen Aufstellung in 93 von 309 Fällen eine mehr oder weniger starke Fettdurchwachsung des Herzens. Wie schon erwähnt, hat derselbe Autor bei den Thierversuchen an Meerschweinchen und Kaninchen hinsichtlich der Fetteinlagerung in Leber und Herz vollständig negative Erfolge erzielt.

Kulbin (cit. nach Sieber) fand dagegen, dass am Herzen der mit Alkohol behandelten Thiere sich unter anderen Veränderungen Fettablagerungen in den intermusculären Interstitien zeigten.

Wir konnten einen ähnlichen Befund nur bei einem Kaninchen (No. 66) erheben, bei dem grössere Fettkügelchen in der Umgebung der grösseren Gefässe, also perivasculär, im mikroskopischen Präparate zu sehen waren. Um deportirtes Fett kann es sich hier nach der Lagerung des in mehreren Schnitten gefundenen Fettes nicht handeln.

Kurz zusammengefasst trifft man also bei ausgebildeten Potatorenherzen einerseits Myocarditis fibrosa, andererseits Fettherz. Unsere Befunde bilden nun den Uebergang zwischen diesen Endstadien der Alkoholeinwirkung und ihren ersten Anfängen, indem bei uns fettig-degenerative Veränderungen der Herzmuskelfasern im Vordergrund stehen. In ihnen hat man wohl den ersten Ansatz zu jenen regressiven Metamorphosen zu erblicken, die nach der Auffassung einiger Forscher das fortschreitende Zugrundegehen von kranken Muskelfasern, deren Ersatz durch wucherndes Bindegewebe und damit das Zustandekommen der fertigen Myocarditis fibrosa bedeuten sollen. Findet man doch sowohl bei dieser als auch beim Fettherz neben den typischen interstitiellen Veränderungen auch eine fettige Degeneration des Muskelparenchyms.



Vor der genaueren Besprechung des mikroskopischen Befundes dürften vielleicht genauere Angaben über unsere Versuchsanordnug interessiren.

Versuchanordnung.

Der grossen Mehrzahl der Kaninchen[1]) wurden am ersten Tage je 10 ccm Schnaps (schlesischer Korn), am zweiten Tage je 15 ccm, am dritten und den folgenden Tagen je 20 ccm mittelst Schlundsonde in den Magen eingeführt. Es stellte sich jedes Mal nach 20 Minuten eine grosse Mattigkeit und Theilnahmlosigkeit der Thiere gegen Erschrecken ein, ein Zustand, der nach $1^3/_4$—2 Stunden gewöhnlich behoben war. Wurden die Thiere umgestossen, so blieben sie nach einigen vergeblichen Versuchen, sich aufzurichten, auf der Seite liegen. Die Verfütterung des Schnapses konnte 5—7 Wochen hindurch fortgeführt werden; dann machten die Thiere einen elenden Eindruck und wurden schliesslich todt im Käfig gefunden. Die sofort ausgeführte Section ergab fast stets gesunde Lungen. Thiere mit etwa vorhandenen Pneumonien (Schluckpneumonien?) wurden von der Einbeziehung in unsere Versuchsreihe ausgeschlossen.

Das Herz war meist schlaff, sah grösser aus als sonst, besonders machten beide Vorhöfe und der linke Ventrikel den Eindruck der Dilatation. In den Herzhöhlen fand sich meist etwas dunkelrothes Blut mit ziemlich grossen Speckhautgerinnseln. Die Herzklappen schlossen gut, waren zart und frei von Auflagerungen. Im aufsteigenden Theil der Aorta fanden sich bei mehreren Thieren einige skleratheromatöse Flecke, die im weiteren Verlaufe der Aorta, besonders auch an den Abgangsstellen der Intercostalarterien, die nicht ganz regelmässig vertheilt waren, fehlten. Die nähere Beschreibung der Aortenveränderungen soll einer eigenen Publication vorbehalten bleiben. Die Lebern waren dunkelblauroth gefärbt, ebenso die Nieren. Auffällig war die starke Injection der Bauchgefässe.

Bei 2 Thieren wurden in rasch steigenden Dosen vom 7. Tage an je 40 ccm Schnaps jeden zweiten Tag verfüttert, da die Benommenheit etwa 15 Stunden anhielt. Das eine der Thiere starb plötzlich ohne vorherige Anzeichen von Krankheit am 21. Tage, das andere am 23. Tage.

Von 4 Thieren bekamen 2 bis zum 28. Tage und je eines bis zum 35. und 36. Tage je 20 ccm Schnaps. Sie boten keinen von dem soeben Gesagten abweichenden Befund. Die Herzen dieser vier letzten Thiere wurden deshalb zur chemischen Untersuchung verwendet, die wir am Schlusse der Arbeit eingehend besprechen wollen.

Wenn von Controlthieren die Rede ist, so handelt es sich einerseits um Kaninchen, die bei gewöhnlichem Futter (Kraut und altes Brot oder Hafer) so lange gehalten wurden, wie die eigentlichen Versuchsthiere, andererseits um Kaninchen, an die gleiche Mengen Leitungswasser verfüttert wurden, wie Schnaps an die Alkoholkaninchen.

1) Verwendet wurden junge Thiere im Gewicht von 1000—1500 g, bei jeder Versuchsreihe möglichst Thiere von demselben Wurf.



Für die mikroskopische Untersuchung wurde je ein Stück Wand des linken Ventrikels mit Papillarmuskel und ein Stück Wand des rechten Ventrikels in Formalin gehärtet und zur Sudanfärbung bestimmt. Das übrige Herz wurde in Zenker'scher Flüssigkeit fixirt und dann in Paraffin zur Bindegewebsuntersuchung eingebettet. Da an einer anderen Reihe von Herzen, an denen durch Sudanfärbung zweifellos fettige Degeneration der Muskelfasern nachgewiesen war, die Methode von Ciaccio keine befriedigenden Resultate ergab, so wurden für diese Methode keine Stücke mehr eingelegt.

Die mit dem Gefriermikrotom angefertigten Schnitte wurden nach der von Schmorl angegebenen Vorschrift mit 50, 70 oder 85 proc. alkoholischer Sudanlösung gefärbt. Die besten Bilder ergab die 70 proc. Lösung. Kernfärbung mit Hämalaun.

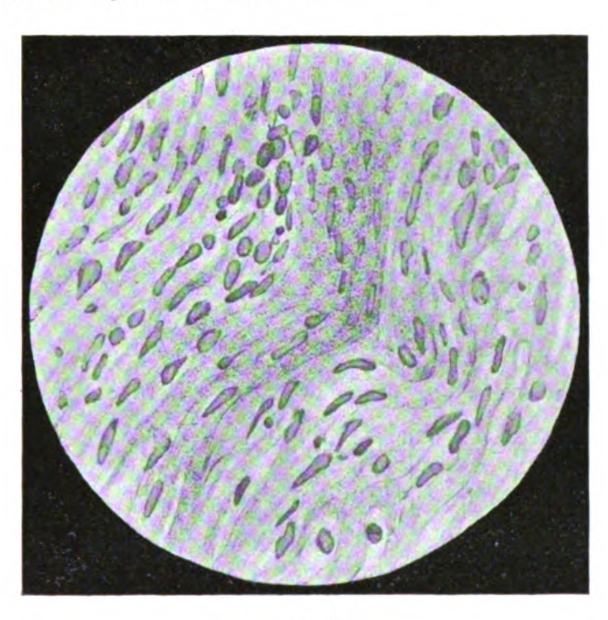


Abb. 3.

Die beigegebenen Bilder, Abb. 3 und 4, zeigen eine in feinsten Tröpfchen angeordnete fettige Degeneration der Herzmuskelfasern, die in einzelnen Bezirken deutlich ausgesprochen ist. Ein Zusammenfliessen der Fetttröpfchen zu grösseren Tropfen wurde in den Muskelfasern nicht beobachtet Die Schnitte des linken Ventrikels ergaben im allgemeinen instructivere Bilder als die des rechten.

Die Gegend dicht unter dem Epicard des linken Ventrikels, am Abgang des Papillarmuskels und nahe an der Spitze des Papillarmuskels dicht unter dem Endocard scheint besonders von der Degeneration bevorzugt zu sein. Am rechten Ventrikel waren auch die Muskellamellen dicht unter dem Epicard mehr betroffen, als die übrigen. Auf diese Besonderheit der Lokalisation der Veränderung soll später noch genauer eingegangen werden.

Die Anordnung der Fetttröpfchen macht manchmal den Eindruck, als ob sie eine Querstreifung der Muskelfasern vortäuschen würde, was

auch aus einer Stelle der Photographie (Abb. 4) hervorgeht. Jedoch ist dies keinesfalls die Regel. Gewöhnlich scheinen die Tröpfchen ganz regellos im Protoplasma zu liegen. An anderen Stellen zeigt sich gerade dicht um den Kern herum eine Ansammlung von etwas grösseren Fetttröpfchen, jedoch scheint auch dieses Vorkommniss selten zu sein.

Bei Betrachtung der Kerne fällt auf, dass sie blasser gefärbt sind als in den normalen Präparaten. In ihrer nächsten Umgebung ist vielfach ein heller Hof, wie das auch besonders an Abb. 4 zu sehen ist. Ferner sind die Kerne stellenweise kolbig aufgetrieben, wie dies an Abb. 3 klar zum Ausdruck kommt. (Diese Zeichnung ist vollkommen naturgetreu ausgeführt und nicht schematisirt.)

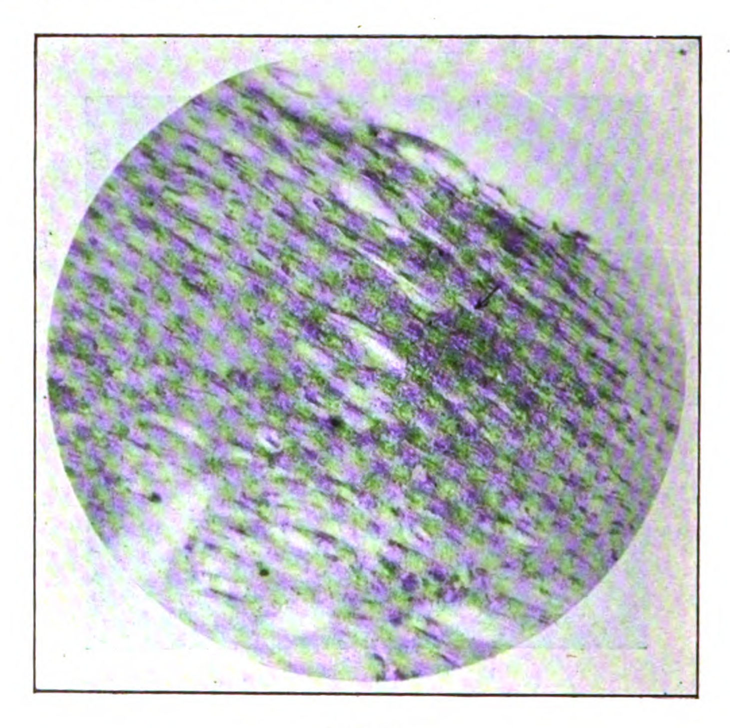


Abb. 4.

Auffallend ist auch bei den von den Herzen angefertigten Präparaten wieder die pralle Füllung der Capillaren mit rothen Blutkörperchen, die allerdings in unseren Figuren nicht zum Ausdruck kommt. Resumirend können wir feststellen, dass bei unseren Versuchen fettig-degenerative Veränderungen der Herzmuskelfasern im Vordergrund stehen.

Wie haben wir uns nun das Zustandekommen der oben beschriebenen fettigen Degeneration der Muskelfasern vorzustellen? Ueber die Genese der fettigen Entartung finden sich Angaben bei Thorel. Mikroskopisch geht die fettige Entartung nach Ziegler, Birch-Hirschfeld u. A. sehr häufig aus einem Vorstadium von albuminöser Trübung hervor. Im weiteren Verlauf der Veränderung treten zuerst vereinzelte, später immer zahlreicher werdende, kleine runde, stark lichtbrechende Fetttröpfchen in den Muskelfasern auf, die innerhalb des fibrillären Sarkoplasmas (Goebel)



in parallelen Reihen angeordnet sind — cf. den weiter oben erwähnten Befund an Abb. 4 —, während in den höchsten Graden der Verfettung, bei denen die Fetttröpfchen eine unregelmässige, aber niemals erheblichere Grösse erlangen, eine jede Zeichnung der Muskelfaser zu Grunde geht.

Dass diese Fettvermehrung im Herzen nicht etwa ein postmortales Ereigniss ist, ein Einwand, den Virchow und andere Forscher erhoben haben, geht aus den Untersuchungen Cesaris-Demel's hervor, der am künstlich durchbluteten, isolirten Säugethierherzen mit Arsenik, Phlorizin und einem sehr activen Diphtherietoxin experimentirte. Er sagt: „Cette objection tombe d'elle-même, quand nous voyons que la graisse se produit et apparaît dans les éléments musculaires de coeurs dont les pulsations sont encore énergiques, à un moment où le graphique nous parle en faveur d'une véritable vitalité de l'organe.“ Derselbe Forscher stellt auch auf Grund seiner Experimente den Unterschied zwischen einer, durch ungenügende Ernährung und einer durch toxische Wirkung hervorgerufenen fettigen Degeneration fest, und betont, dass die auf ungenügender Ernährung beruhende fettige Degeneration nicht so intensiv ist wie die toxische.

Aus der Beobachtung, dass die fettige Entartung in Fällen von einseitigem Herzfehler auch manchmal gerade im unbetheiligten Ventrikel vorkommt, schliesst Goebel (cit. nach Thorel), dass nicht die Hypertrophie der Musculatur die secundäre Degeneration bedingt, sondern dass dieselbe mit allgemeinen Ursachen, wie Alteration des Blutes etc. zusammenhängt.

Auf einer Veränderung der Blutbeschaffenheit muss wohl auch die von Perl erzielte Verfettung der Herzmuskelzellen beruhen, die sich durch intermittirendes Verblutenlassen von Hunden hervorrufen liess.

Schliesslich brauchen wir aber für die vorher geschilderten, zweifellos durch den Alkohol hervorgerufenen Veränderungen gar keine Alteration des Blutes anzunehmen. Viel näherliegend ist doch eine dem Alkohol zukommende specifische Giftwirkung auf die Zellen, die sich vielleicht nach dem Concentrationsgrad verschieden äussert. Erinnert man sich ferner, dass Fahr an den Leichen der Hamburger Schnapstrinker „eigentlich nie eine Fettleber vermisste“, und dass v. Baumgarten bei Sectionen von Potatoren in Königsberg i. Pr., wo auch im Volke fast nur Schnaps getrunken wird, „häufig diffuse Fettleber“, dagegen nur in etwa 5 pCt. der Fälle Lebercirrhose fand, so wird man eine gewisse Beziehung zwischen Alkohol und fettiger Degeneration nicht von der Hand weisen können. Einen Beweis für die soeben aufgestellte Annahme bringen die Untersuchungen an den Herzen der Controlthiere, die gleiche Mengen Wasser mittels Schlundsonde erhielten, und ebenso lange wie die Alkoholkaninchen am Leben gelassen wurden. Es konnte bei ihnen weder eine schlechtere Färbbarkeit der Kerne, noch Anwesenheit von albuminöser Trübung oder gar von Fett, noch eine Vermehrung des Bindegewebes festgestellt werden. Dazu kommt, dass Overton's Untersuchungen mit einwerthigen Alkoholen ergaben: die einwerthigen Alkohole dringen, ebenso wie auch andere narkotische Gifte, rasch durch die äusseren Theile der Zelle in deren Protoplasma ein, andererseits ver-



lassen sie es auch wieder leicht in Folge osmotischer Druckänderung, wenn das die Zellen umgebende Milieu an Alkohol ärmer wird. Folglich hängt die in verschiedenem Grade stattfindende Protoplasmazerstörung unter Einwirkung von Alkohol von verschiedenen Momenten, u. A. hauptsächlich von dem osmotischen Druck ab.

Hier soll nun nochmals an die schon früher betonte, regelmässig gefundene Cyanose der Organe und die pralle Füllung der Capillaren erinnert werden, die vielleicht ein Resultat der durch den Alkohol erzeugten Blutdruckerniedrigung ist. Das nur langsam und unter niedrigem Druck strömende Blut ist nun ausserdem noch mit einer nicht geringen Menge von Alkohol beladen, die procentuell sogar den Alkoholgehalt aller Organe übertrifft (Pringsheim), der in den Zellen befindliche Alkohol kann also nicht wieder völlig hinausdiffundiren und so entsteht ein richtiger Circulus vitiosus, der ein dauerndes Vorhandensein der Noxe im Protoplasma der Zellen unterhält. Daher wird man nicht fehlgehen, wenn man auch für die chronische Alkoholintoxication ein zeitliches Vorausgehen der degenerativen Processe in den Herzmuskelfasern vor der Wucherung der interstitiellen Bindegewebes annimmt, was sich auch aus den dieser Arbeit zu Grunde liegenden Untersuchungen ergiebt.

Damit würden die Befunde von Levitzki bei Digitalisvergiftung gut stimmen. Nach seinen Untersuchungen treten nämlich bei langdauernder Vergiftung mit Digitalis herdförmige entzündliche Veränderungen in dem Bindegewebe des Myocards auf. Das gesammte histologische Verhalten bei seinen Präparaten deutet jedoch darauf hin, dass die degenerativen (degenerativ-albuminös mit Ausgang in Nekrose und Zerfall, seltener Fett) Veränderungen der Muskelfasern das primäre Moment des toxisch-myocarditischen Processes darstellen, da diese Veränderungen zeitlich den interstitiellen Entzündungsvorgängen vorauseilen und kleinzellige Infiltrationen sich erst da localisiren, wo die Entartungserscheinungen an den Muskelfasern am Meisten ausgeprägt sind.

Wahrscheinlich waren unsere Experimente nicht von genügend langer Dauer, so dass die degenerativen Veränderungen noch nicht weit genug fortgeschritten waren, um Entzündungserscheinungen und Proliferation von Bindegewebe hervorzurufen.

An dieser Stelle möge noch kurz auf die auffallende Localisation der im Herzmuskel beobachteten degenerativen Veränderungen eingegangen werden. Wie schon oben erwähnt, war bei ihnen besonders der grosse Papillarmuskel der Mitralklappe an seiner Basis und Spitze und die Gegend dicht unter dem Epicard des linken Ventrikels nahe der Herzspitze besonders bevorzugt. Vielleicht lässt sich die Bevorzugung dieser Partien der Herzmusculatur bei der durch den Alkohol hervorgerufenen Schädigung in derselben Weise erklären, wie es oben für die Leberverfettung auseinandergesetzt wurde. Nach Amenomiya werden die die Papillarmuskeln versorgenden Gefässe bei ihrem Eintritt in die Papillarmuskeln genöthigt, entgegen ihrem bisherigen Verlauf sich zurückzuwenden und einen ziemlich beträchtlichen Bogen zu beschreiben; daraus glaubt der Verfasser, auf eine nicht gerade günstige Ernährungsversorgung der Papillarmuskeln schliessen zu müssen. — Ist aber die Ernährungs-

versorgung oder, was dasselbe ist, die Zufuhr arteriellen Blutes schon eine ungünstige, so ist die Abfuhr des venösen Blutes eine noch irrationellere, da die Vene des Papillarmuskels bei der Contraction der Herzwand noch mehr comprimirt wird als die Arterie, mithin also wieder die Bedingungen für das Zustandekommen einer fettigen Degeneration viel günstiger liegen als in den anderen Partien der Herzmusculatur. Wir sprechen diese Anschauungen allerdings nur mit aller Reserve aus und sind uns ihres hypothetischen Charakters wohl bewusst.

Ob nun die anderen, oben erwähnten Partien dicht unter dem Epicard des rechten und linken Ventrikels, die nach meinen Untersuchungen anscheinend ebenfalls eher zur Verfettung neigen, auch unter einer schlechteren Blutvertheilung zu leiden haben, wie die Papillarmuskeln, oder ob dieses Fett vom Epicard her infiltrirt ist, das ist leider bis jetzt noch nicht zu entscheiden. Für eine schlechtere Blutvertheilung in diesen subepicardialen Muskelschichten ergeben sich wenigstens aus den Untersuchungen von Hirsch-Spalteholz keine Anhaltspunkte.

An dieser Stelle mögen noch die an den Nieren unserer Versuchsthiere erhobenen Befunde Platz finden.

Nierenveränderungen.

Die Nieren boten in allen Fällen das Bild starker Blutfüllung dar; sie waren von blaurother Farbe und ziemlich fester Consistenz. Mikroskopisch fanden sich immer die Glomeruli und die zwischen den geraden Canälchen verlaufenden Gefässe prall mit rothen Blutkörperchen angefüllt. Die Kernfärbung (vergl. Anm. bei Leber) war an den Glomerulis immer sehr scharf, ebenso an den geraden Canälchen, während sie im Bereich der gewundenen Canälchen blasser war. Das Protoplasma der gewundenen Canälchen nahm in den Sudanpräparaten einen bläulichrothen Farbenton an, was bei Glomerulis und geraden Canälchen nicht der Fall war. Zu einer auch nur mässig ausgesprochenen fettigen Degeneration, wie sie Saltykow bei einem mit absolutem Alkohol und physiologischer Kochsalzlösung intravenös behandelten Kaninchen fand, kam es leider ebenso wenig, wie zu einer Wucherung der Epithelien der Bowman'schen Kapsel, die genannter Forscher in demselben Falle beobachtete. Der Befund bei meinen Fällen würde wieder die so oft gemachte Erfahrung bestätigen, dass zuerst die höher differenzirten Zellen geschädigt werden, was Overton besonders für die einwerthigen Alkohole, wie auch andere narkotische Gifte nachgewiesen hat. (Der Urin der Thiere wurde nicht näher untersucht.)

An den Nieren der Controlthiere, die theils nur dasselbe Futter bekamen wie die Alkoholkaninchen, theils ausserdem mit 20 ccm Leitungswasser pro Tag per Schlundsonde gefüttert wurden, fanden sich die oben erwähnten Veränderungen nicht. Besonderer Werth wurde auf die Sudanfärbung gelegt. Selbst bei zweistündigem Verweilen in der 70 proc. Lösung nahm das Protoplasma der Zellen bei den Controlthieren, besonders auch der gewundenen Canälchen den obenerwähnten bläulichrothen Farbenton nicht an, woraus zu schliessen wäre, dass bei den Alkoholkaninchen an den durch den Alkohol geschädigten Zellen sich doch eine



gewisse Fettinfiltration geltend macht, die allerdings noch nicht hochgradig genug ist, um mit den üblichen Methoden nachweisbar zu sein. Kraus fand desgleichen, dass nicht nur gesunde, sondern auch kranke Nieren bis zu einem Gehalt von 23 pCt. ihr Fett nicht erkennen zu lassen brauchen. Auch er denkt an eine so feine Vertheilung (vielleicht Verbindung?) des Fettes in den Zellen, dass das Cytoplasma hell oder gleichmässig trüb aussieht.

Desgleichen kommen Rosenfeld, Klemperer und A. Dietrich zu dem Resultate, dass ein Theil des Fettes in den Organen in grösserer oder geringerer Menge maskirt sei, sodass man nach dem mikroskopischen Präparate das Gesammtfett nicht beurtheilen könne.

Dagegen fanden Orgler, Landsteiner und Mucha, sowie Löhlein entsprechend dem vermehrten mikroskopischen Gehalt an Fett auch eine Zunahme des chemisch nachweisbaren Fettgehaltes, und in ausgedehnten Parallelbestimmungen haben Shibata und Endo jüngst festgestellt, dass die quantitativen Fettbestimmungen der Organe und die schätzungsweise Bezeichnung derselben als solcher mit geringem, mässigem und reichlichem Fettgehalte im Allgemeinen übereinstimmen.

Zu berücksichtigen ist aber, dass nach Kraus, sowie nach Ohta und Shibata ein Sichtbarwerden des Organfettes, eine sogenannte Fettphanerosis, bei dem Vorgange der aseptischen Autolyse ohne Vermehrung des chemisch bestimmbaren Fettes zu Stande kommen kann. Allerdings macht A. Dietrich darauf aufmerksam, dass man intravitale Verfettung und postmortale Autolyse nicht ohne Weiteres mit einander identificiren könne, aber es scheint doch, dass die neuen, weit genaueren chemischen Bestimmungen, besonders wie die von Kumagawa-Suto, welche auch den umfangreichen Paralleluntersuchungen von Ohta und Shibata zu Grunde gelegt wurden, und die feinere Classificirung der Fette und Lipoide im Sinne der Aschoff'schen Schule zu einem befriedigenden Abschlusse der in Rede stehenden Streitfrage im Sinne einer Uebereinstimmung von pathologisch-anatomischem und chemischem Befunde führen werden.

Chemische Bestimmungen.

Wir haben nun 4 Herzen von Alkoholkaninchen und 3 von normalen Thieren der quantitativen Analyse[1]) unterworfen und sind zu folgenden Ergebnissen gelangt. (Siehe nebenstehende Tabelle.)

Aus der Tabelle ersieht man, dass der Gesammtfettgehalt der Herzen, bezogen auf die Trockensubstanz, bei den Alkoholkaninchen eher etwas vermehrt ist, nämlich im Durchschnitt 12 pCt. beträgt, bei den Controlthieren dagegen nur ca. 11 pCt. Diese Thatsache würde mit den mikroskopischen Befunden von zahlreichen Fetttröpfchen bei den Alkoholthieren in gutem Einklange stehen, ebenso mit den Angaben von Ohta und Shibata.

1) Die Methode findet sich ausführlich beschrieben in der Arbeit von K. Reicher. Chemisch-experimentelle Studien zur Kenntniss der Narkose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 65.



Alkohol-kaninchen	Herz Lebend-gewicht g	Herz Trocken-gewicht g	Gesammt-Fett-gehalt g	Gesammtfett in pCt. des Trockengew.	Phos-phatide g	Phosphatide in pCt. des trock. Organs	Phosphatide in pCt. d. Gesammtfettes	Cho-lesterin g	Cholesterin in pCt. des trock. Organs
I.	3,64	0,97	0,104	10,7	0,033	3,4	23,6	0,0028	0,29
II.	4,21	1,13	0,149	13,2	0,040	3,56	37,0	0,0015	0,132
III.	3,85	1,05	0,132	12,6	0,0399	3,8	33,0	0,0018	0,175
IV.	5,02	1,36	0,156	11,5	0,0442	3,25	35,3	0,0033	0,24
im Mittel				**12,0**		**3,5**	**32,2**		**0,209**
Normal-kaninchen									
I.	4,30	1,30	0,137	10,5	0,076	5,84	55,2	0,002	0,154
II.	4,92	1,42	0,166	11,7	0,104	7,33	62,7	0,0042	0,296
III.	3,94	1,12	0,122	10,9	0,072	6,43	58,6	0,0024	0,214
im Mittel				**11,0**		**6,53**	**58,8**		**0,221**

Demgegenüber fällt die eklatante absolute und procentische Verminderung der Lipoide, insbesondere der Phosphatide, die wir vorderhand mit den Lecithinen identificiren können, besonders auf. Bei den Normalthieren schwankt der Lecithingehalt des Herzens zwischen 0,072 g und 0,104 g, bei den Alkoholkaninchen beträgt die höchste Phosphatidmenge 0,0442 g, die kleinste 0,033 g, wir finden also eine Verminderung des Lecithins um mehr als die Hälfte. Sehr schön stimmen mit diesem Ergebniss die Angaben von N. Sieber, welcher bei Hunden nach länger dauernder Alkoholzufuhr eine Abnahme der Leberphosphatide im Mittel um 37,25 pCt. fand. Desgleichen wiesen Waldvogel, sowie Joannovics und Pick bei bestimmt angeordneten Narkoseversuchen eine deutliche Verschiebung des qualitativen Verhältnisses zwischen Fetten Lipoiden zu Ungunsten der Letzteren nach.

Auch bei unseren Versuchsthieren hat sich der procentuelle Lecithinantheil des Gesammtfettes von im Mittel 58,8 pCt auf ca. 32,2 pCt. im Durchschnitt vermindert, also um 26,6 pCt. Das Lecithin gehört eben zu den leichtest verbrennbaren Fettstoffen, weswegen sein Bestand immer zuerst angegriffen wird. Interessanterweise findet bei an Alkohol gewöhnten Thieren die stärkste Alkoholverbrennung gerade in der Leber und im Herzmuskel statt (Pringsheim), also in zwei Organen, deren Lecithinbestandtheil bei chronischer Alkoholdarreichung auffällig leidet.

Die Verminderung des Lecithingehaltes erklärt uns auch das völlige Misslingen unserer Versuche, mittels Ciaccio-Färbung, welche electiv die Phosphatide fixiren soll, Fettdegenerationen nachzuweisen.

Vergleichen wir unsere Bestimmungen mit einigen neueren, in der Literatur vorliegenden Untersuchungen, so können zum directen Vergleiche diejenigen Nerking's herangezogen werden. Er fand bei einem 1450 g schweren Kaninchen bei 1,10 g Herztrockensubstanz 0,0618 g Lecithin = 5,618 pCt. des Trockenorgans und bei einem 3480 g schweren Kaninchen bei 2,785 g Trockengewicht des Herzens 6,108 pCt. Lecithin, also im Mittel 5,863 pCt. Lecithin. Unsere Phosphatidwerthe beim normalen Thier schwanken zwischen 5,84 pCt. und 7,33 pCt. des Trockengewichts,



liegen demnach im Mittel bei 6,53 pCt., sind mithin etwas höher als bei Nerking ausgefallen. Die Differenz erklärt sich vielleicht aus der grossen Jugend der Versuchsthiere. Um so unumstösslicher steht angesichts dieser Vergleichsbestimmungen die Lecithinverminderung im Herzen der Alkoholthiere fest.

Bei Hunden besitzen wir auch directe Vergleichswerthe zwischen normalen und mit Alkohol behandelten Thieren. N. Sieber zeigte nämlich u. A., dass der Phosphatidgehalt des Herzens bei Alkoholthieren im Mittel 4,64 pCt., bei normalen im Durchschnitt 7,16 pCt. des Trockengewichtes beträgt, also eine Differenz von 2,52 pCt. besteht; dem entspricht bei unseren Alkoholkaninchen 3,5 pCt. und bei den normalen Kaninchen 6,53 pCt. Phosphatidgehalt in Procent des Trockengewichts, also ein Unterschied von 3,03 pCt. zu Ungunsten der Alkoholthiere.

Sonst wäre noch zu erwähnen, dass Rubow im Aetherextracte des Herzens stets procentual mehr Lecithin fand als wir, nämlich 7,0 pCt., und dass Krehl bei 11,7—13,4 pCt. Rohfett des Herzens 4,2—4,6 pCt. Lecithin nachwies. Die Fettbestimmungen im Herzmuskel des Pferdes von Shimidzu lassen sich wegen der Methodik nicht gut mit unseren Versuchen vergleichen.

Was den Cholesteringehalt des Kaninchenherzens betrifft, so lassen die vorhandenen Bestimmungen streng genommen eine einheitliche Deutung kaum zu, denn bei Alkohol- wie bei Normalkaninchen finden wir unter Umständen dieselben Procentzahlen (0,29 bis 0,296, 0,132 bis 0,154 etc.), die Durchschnittszahl ergiebt allerdings eine ganz geringe Differenz zu Ungunsten der Alkoholthiere, aus der man evtl. eine geringe Verminderung des Cholesteringehaltes im Herzen der Alkoholkaninchen herauslesen kann.

Schlusssätze.

I. Pathologisch-anatomische Befunde:

Die Frage, welche primäre Veränderung den an Potatorenleichen vorhandenen degenerativen und Wucherungserscheinungen zu Grunde liegt, war bisher unentschieden.

Die vorliegenden experimentellen Untersuchungen ergaben nun als eindeutiges Resultat, dass an Herzen von Kaninchen, an die längere Zeit Schnaps verfüttert wurde, die fettigdegenerativen Veränderungen der Herzmuskelfasern durchaus im Vordergrunde stehen. Die Prädilectionsstellen der Zellverfettungen befinden sich dicht unter dem Epicard des linken Ventrikels, mehr gegen die Herzspitze zu, sowie an der Basis und Spitze des Papillarmuskels, hier dicht unter dem Endocard; am rechten Ventrikel werden vorzugsweise die äusseren Muskellamellen von der fettigen Degeneration befallen. Das Fett liegt durchaus intracellulär. Die gefundenen Veränderungen sind sicher nicht als postmortale anzusehen (vgl. Cesaris-Demel).

Vor der primären Fettdegeneration des Herzmuskels zeigen sich in der Regel die ersten Ansätze zu einer Fettleber, und



zwar erscheint das Fett immer zunächst um die Centralvene der Acini gruppirt und nimmt gegen die Peripherie derselben an Menge ab.

Die Nieren werden offenbar erst in einem viel späteren Stadium befallen, denn sie zeigen bei unseren Versuchen keine nennenswerthen Veränderungen.

Die schwerwiegendsten Parenchymveränderungen finden sich somit gerade in denjenigen Organen, welche wir nach Pringsheim als die hauptsächlichsten Stätten der Alkoholverbrennung bei an Alkohol gewöhnten Thieren anzusehen haben.

II. Chemische Befunde.

Der Gesammtfettgehalt der Herzen von Alkoholkaninchen (bezogen auf die Trockensubstanz) ist von durchschnittlich 11 pCt. bei Normalthieren auf 12 pCt. erhöht. Dabei findet sich aber eine auffällige absolute und relative Verminderung des Lecithin- (bezw. Phosphatid-)-gehaltes (von 6,53 pCt. auf 3,5 pCt.), bezogen auf das Trockengewicht des Herzens, somit eine Differenz von 3,03 pCt. zu Ungunsten des Lecithins.

An dem Gesammtfettgehalte participirt das Lecithin beim Normalkaninchen mit durchschnittlich 58,8 pCt., beim Alkoholthier mit ca. 32,2 pCt., also ein Minus von 26,6 pCt. Daneben lässt sich eine geringgradige Verminderung des Cholesteringehaltes im Herzen der Alkoholthiere feststellen.

Das Fett tritt demnach in unserem Falle in den Herzmuskelfasern unter gleichzeitigem Lecithinschwund mikroskopisch in Erscheinung.

Zum Schluss möge noch Erwähnung finden, dass bei einer Reihe von Thieren (15 Stück), die während der Versuche regelmässig gewogen wurden, sich nach einem Anfangsgewicht von 1100 bis 1250 g nach 8 Tagen eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 60 bis 70 g, nach 16 Tagen von 150 g, nach 23 Tagen von 200 g und nach 28 Tagen von 240 g feststellen liess.

Für die liebenswürdige Anregung zu dieser Arbeit und andauernde Unterstützung bei derselben möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. K. Reicher meinen besten Dank sagen.

Literatur.

1. A. Alexander, Ueber die chemischen Veränderungen bei der fettigen Degeneration des Herzmuskels. Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Berlin. 1906.
2. Amenomiya, Ueber die Beziehungen zwischen Coronararterien und Papillarmuskeln im Herzen. Virchow's Arch. 1910. Bd. 199.
3. C. Bachem, Alkohol und Warmblüterherz. Centralbl. f. inn. Med. 1907. No. 34.
4. Derselbe, Ueber den Einfluss kleiner Mengen alkoholischer Getränke auf den Blutdruck des Menschen. Pflüger's Arch. Bd. 114. S. 508.
5. Bauer und Bollinger, Ueber idiopathische Herzvergrösserung. Festschrift z. 50jähr. Doctorjubiläum Pettenkofer's. München 1893.



6. v. Baumgarten, Ueber die durch Alkohol hervorzurufenden pathologisch-histologischen Veränderungen. Verhandl. d. Deutsch. pathol. Ges., 11. Tag. 1907.
7. Bickel, Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Herzgrösse. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 41.
8. Botcharov, Bolnitchaia Gazeta Botkina. 1901. (Cfr. Bachem.)
9. Burzio, Contributo sperimentale allo studio delle alterazione istologische del fegato nelle intossicazioni. La Riforma medica. 1897. Ref. Centralbl. f. allgem. Pathol. 1898. No. 9.
10. A. Cesaris-Demel, L'origine endogène de la graisse démontrée sur le coeur isolé de mammifère. Archives italiennes de Biologie. 1909. T. 51. Fasc. 1.
11. C. Ciaccio, Lipoide, Lecithine und verwandte Substanzen. Centralbl. f. Pathol. und pathol. Anatomie. 1909. S. 283.
12. Dahlström, Alkoholismus chronicus. Leipzig 1852. (Cit. Fischler.)
13. K. Dehio, Ueber bindegewebige Induration des Herzfleisches (Myofibrosis cordis). Deutsche med. Wochenschr. 1900. No. 47.
14. Dennig, Hindelang und Grünbaum, Ueber den Einfluss des Alkohols auf den Blutdruck und die Herzarbeit in pathologischen Zuständen, namentlich beim Fieber. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 96. H. 1 u. 2.
15. A. Dietrich, Die Störungen des cellulären Stoffwechsels. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1910.
16. Duchek, Alkohol im thierischen Organismus. Prager Vierteljahrsschr. 1853. (Cit. Fischler.)
17. Dujardin-Beaumetz et Audigé, Recherches expérimentales sur l'alcoolisme chronique. Sem. méd. 1893. p. 209.
18. Eisenmenger, Ueber Stauungscirrhose der Leber. Deutsche Zeitschr. f. Heilk. 1902. Bd. 23. S. 171.
19. Fahr, Zur Frage des chronischen Alkoholismus. Verhandl. d. deutschen pathol. Ges., 13. Tag. 1909.
20. F. Fischler, Die Entstehung der Lebercirrhosen nach experimentellen und klinischen Gesichtspunkten. Ergebn. der inneren Med. und Kinderheilkunde. 1909. Bd. 3.
21. Derselbe, Ueber experimentell erzeugte Lebercirrhose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 93. Bd. S. 427.
22. Goebel, Beitrag zur fettigen Degeneration des Herzens. Zentralbl. f. pathol. Anatomie. 1893. Bd. 4. No. 18.
23. Gutnikow, Zeitschr. f. klin. Med. 1892. Bd. 21. S. 168. (Cfr. Bachem.)
24. Lad. Haskovec, Weitere Beiträge zur Frage der Alkoholwirkung auf das Herz und den Kreislauf. Wiener med. Wochenschr. 1909. 59. Jahrg. H. 9 u. 10.
25. G. Herxheimer, Fettinfiltration und Fettdegeneration. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. Bd. 8. H. 1.
26. Hirsch-Spalteholz, Coronararterien und Herzmuskel. Deutsche med. Wochenschrift. 1907. No. 20.
27. Huchard, Des myocardites. Rapport au V. Congrès franç. de méd. Lille 1899. (Cfr. Dehio.)
28. Inghilleri, Delle alterazioni del fegato nei processi di autointos. speriment. Centralbl. f. allgem. Pathol. 1898. Bd. 9. (Cit. Fischler.)
29. Joannovics und Pick, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Leber bei der Fettresorption etc. Wiener klin. Wochenschr. 1910. S. 573.
30. Dieselben, Intravitale Oxydationshemmung in der Leber durch Narcotica. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 140.
31. G. Klemperer, Ueber Verfettung der Nieren. Deutsche med. Wochenschr. 1909.
32. Koester, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. Bd. 9. H. 1. S. 645. (Cfr. Thorel.)



33. F. Kraus, Ueber Fettdegeneration und Fettinfiltration. Verhandl. d. deutschen pathol. Ges., 6. Tag. 1903.
34. Kremiansky, Ueber Pachymeningitis haemorrhagica interna. Virch. Arch. Bd. 42. 1865. (Cit. Fischler.)
35. R. Kretz, Ueber Lebercirrhose. Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges., 7. Tag. 1904.
36. N. Kulbin, Dissertation. 1895. (Cfr. Sieber.)
37. Kumagawa und Suto, Ein neues Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Fettes etc. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 8. S. 212.
38. Landsteiner und Mucha, Ueber Fettdegeneration der Nieren. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. 1904. Bd. 15. S. 752.
39. A. Levitzki, Ueber pathologisch-histologische Veränderungen bei Digitalisvergiftung. Dissertation. Petersburg 1904.
40. Löhlein, Ueber Fettinfiltration und fettige Degeneration der Nieren. Virchow's Arch. 1909. Bd. 180.
41. Macki, Lubarsch-Ostertag. 1903. Bd. 9. H. 1. S. 804. (Cit. Thorel.)
42. Magnan, De l'action prolongée de l'alcool chez le chien. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1869. (Cit. Fischler.)
43. Mertens, Lésions anatom. du foie du lapin au cours de l'intoxication par le chloroforme et par l'alcool. Arch. de Pharmacodynamie. 1896. 2. (Cit. Fischler.)
44. Munk, Ueber lipoide Degeneration. Virchow's Arch. Bd. 194. S. 527.
45. J. Nerking, Vertheilung des Lecithins im thierischen Organismus. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 10. S. 193.
46. K. Ohta, Ueber das Verhalten des Organfetts bei der Autolyse und aseptischen Aufbewahrung. Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 29.
47. Orgler, Chemische Nierenuntersuchungen mit Berücksichtigung des histologischen Bildes. Virchow's Arch. 1904. Bd. 176.
48. Joh. Orth, Pathologisch-anatomische Diagnostik. 6. Aufl. 1900.
49. E. Overton, Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. Pflüger's Arch. 1902. Bd. 92.
50. Parkes und Wollowicz, Proccedings of the Royal Soc. 1870. Nr. 120. (Cfr. Bachem.)
51. L. Perl, Ueber den Einfluss der Anämie auf die Ernährung des Herzmuskels. Virchow's Arch. Bd. 59.
52. J. Pringsheim, Untersuchungen über Alkoholtoleranz. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 12. S. 188.
53. de Rechter, Sur la cirrhose alcoolique du foie. Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belgique. 6. 1892.
54. K. Reicher, Chemisch-experimentelle Studien zur Kenntniss der Narkose. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 65.
55. F. Riegel, Zur Lehre der chronischen Myocarditis. Zeitschr. f. klin. Med. 1888. Bd. 14. S. 328.
56. Ribbert, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Herzens. Virchow's Arch. Bd. 147. S. 206.
57. Ruge, Wirkungen des Alkohols auf den thierischen Organismus. Virchow's Arch. 1870. Bd. 49. (Cit. Fischler.)
58. Saltykow, Beitrag zur Kenntniss der durch Alkohol hervorgerufenen Organveränderungen. Verhandl. der deutschen pathol. Ges., 14. Tag. 1910.
59. Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 1910.
60. N. Sieber, Zur Frage der Einwirkung von Alkohol auf den Gehalt der thierischen Organe an Phosphatiden. Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 23. S. 304.
61. Shibata, Das Verhalten des Fettes thierischer Organe bei antiseptischer Aufbewahrung. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 31. S. 321.



62. Shibata und Endo, Vergleichende histologische und chemische Untersuchungen über den Fettgehalt innerer Organe. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 37. S. 399.
63. J. Shimidzu, Beitrag zur Fettbestimmungsmethode. Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 28. S. 237.
64. Spalteholz, Ueber die Arterien der Herzwand. Verhandl. d. deutschen pathol. Ges., 13. Tag.
65. Ch. Thorel. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1903. Bd. 9; und 1907. Bd. 11.
66. R. Virchow. (Cfr. Cesaris-Demel.)
67. Waldvogel. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 686.
68. Weichselbaum, Discussion zum Referat Fahr. Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges., 13. Tag. 1909.

XXXI.

Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie
zu Rostock.

Experimentelle Untersuchungen über die W. H. Schultze'sche Oxydasereaction.

Von

Arno Klopfer.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Im Jahre 1885 benutzte P. Ehrlich[1]) die Fähigkeit thierischer Gewebe als Sauerstoffüberträger zu wirken dazu, diese Gewebe oxydative Farbstoffsynthesen ausführen zu lassen und schloss aus der vollzogenen Synthese auf oxydirende Eigenschaften der gefärbten Gewebspartien. Diese Methode, durch Farbenreactionen die Beziehung der lebenden Gewebe zur Sauerstoffübertragung festzustellen, ist an mikroskopischen Schnitten nicht benutzt worden, bis sie 1909 W. H. Schultze[2]) aufnahm. Vor ihm hatten Dietrich und Liebermeister[3]) indophenolbildende Körnchen in Bacillenleibern gefunden, die gegen chemische und andere Beeinflussungen sehr beständig waren. An Eiterausstrichen hatte Winkler[4]) 1907 die Indophenolreaction der Leukocyten beobachtet. Schultze[5]) veröffentlichte dann über seine weitergeführten Untersuchungen über diese Frage noch zwei weitere Mittheilungen. An Gefrierschnitten mit Formol vorgehärteter Organe fand er blaugefärbte Körnchen in allen polynucleären neutrophilen Leukocyten, den Mastzellen, den eosinophilen Zellen und den Myelocyten. Ferner sah er blaue Körnchen in den serösen Zellen der Speicheldrüsen und in der Thränendrüse. Schultze verwandte seine Methode hauptsächlich zur Differentialdiagnose der verschiedenen Formen der weissen Blutzellen bei Leukämie. Dass auch Fett die Indophenolreaction, wenn auch in einem anderen Farbenton, giebt, führte er schon in seiner ersten Veröffentlichung an. Die Schultze'schen Ergebnisse wurden bestritten von A. Dietrich[6]), der auf Grund der Färbung des Fettes bei der Indophenolreaction diese auf Anwesenheit von Lipoiden im Gewebe zurückführte und ihr eine Fermenthätigkeit als Grundlage absprach. Strassmann[7]) gab eine Methode zur Fixirung der Leuko-

1) Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus. Berlin 1885.
2) Ziegler's Beiträge. 1909. Bd. 45. No. 5. S. 127.
3) Centralbl. f. Bakteriol. 1902. Bd. 32. S. 858.
4) Folia haematologica. 1907.
5) Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. Bd. 20. S. 901. — Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 42. S. 2173.
6) Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. Bd. 19. S. 3.
7) Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. Bd. 20. No. 13. S. 577.



cytengranula an; er schreibt allen Leukocyten diese Reaction zu. Die letzte Veröffentlichung über die Oxydasereaction stammt von v. Gierke[1]). Er macht auf die Unterschiede der Indophenolreaction an ganz frischen und an formolfixirten Geweben aufmerksam. Die an die Granula gebundenen Oxydasen der Drüsenzellen der Leber, Niere, Schilddrüse und des Muskels vertragen keine Formalinfixirung im Gegensatz zu den Leukocytengranulis, die Schultze beschrieben hatte. v. Gierke unterscheidet danach resistente und labile Oxydasen. Da die Angaben über Oxydasen der drüsigen Organe, an denen ihr Verhalten vielleicht Aufklärung einiger biologischer Fragen verspricht, ziemlich unzureichend sind, unternahm ich eine Nachprüfung an frischem Thiermaterial und versuchte, ob sich durch Setzen gewisser Bedingungen der sichtbare Oxydasegehalt der Gewebe vielleicht verändern liesse.

I. Untersuchungen normaler Organe.

Zunächst wurden die lebensfrischen Organe einer Reihe normaler Thiere, die durch Entbluten aus der Carotis getödtet waren, untersucht, und zwar kamen zur Verwendung solche von Kaninchen, Katzen, Meerschweinchen und Fröschen. Zuerst soll das Bild der Organe, die ohne jede Fixirung lebensfrisch zu Gefrierschnitten verarbeitet wurden, geschildert werden.

Bei der Färbung verfuhr ich genau nach der Vorschrift, wie sie v. Gierke (l. c.) angiebt, mit der Modification, dass die Schnitte nicht auf dem Objectträger gefärbt wurden, sondern im Schälchen in einer Mischung von gleichen Theilen einer 1 proc. Lösung von α-Naphthol (Merck) + einer 1 proc. Lösung von Dimethyl-Para-Phenylendiamin (Merck) 2—3 Minuten gefärbt, dann kurz in Leitungswasser abgespült und in Glyceringelatine aufbewahrt wurden. Die labilen Oxydasen der drüsigen Organe behielten ihre Färbung nur wenige Stunden unverändert bei. Dann diffundirte der Farbstoff über den ganzen Schnitt unter allmählichem Abblassen der Granula. Die Leukocytengranula hielten ihre Färbung meist mehrere Tage unverändert fest. Bei allen untersuchten Thierarten verhielten sich die Organe gegen die Oxydasereaction gleich.

Niere: Bei frischen unfixirten Nieren, von denen ich jedes Mal von der Rinde bis zur Papille durchgehende Schnitte anfertigte, fällt zunächst das grundsätzlich verschiedene Verhalten von Rinde und Mark gegen die Oxydasereaction auf. Makroskopisch setzt sich die diffus und intensiv blaugefärbte Rinde in einer scharfen Linie von dem gänzlich farblosen Mark ab. (Abb. 1.)

Mikroskopisch sind die Epithelien des Markes vollkommen ungefärbt; nur stellenweise sieht man die blauen Granula eines Leukocyten. Die Grenze zwischen gefärbter Rinde und ungefärbtem Mark ist auch mikroskopisch ganz scharf ausgesprochen. Direct nebeneinander liegen im Verlauf desselben Canälchens die letzten noch mit blauen Granulis erfüllten Epithelzellen der Rinde und die ersten ungefärbten des Markes. Es erscheinen so die Tubuli recti in zwei ganz verschieden reagirende Hälften

1) Münch. med. Wochenschr. 1911. No. 44. S. 2315.



getheilt. Im Allgemeinen ist als Grenze die Umschlagstelle der Henle-schen Schleifen anzusehen, die man häufig gerade noch mit blauen Granulis erfüllt an der Grenze gegen die ungefärbte Zone antrifft, doch ist nicht mit Sicherheit auszuschliessen, dass mitunter auch die Henle'sche Schleife sich in zwei gegen die Indophenolreaction verschieden reagirenden Abschnitten darstellt, weil wegen der Unmöglichkeit einer Gegenfärbung der Kerne im ungefärbten Nierenantheil Umschlagstheile der Schleife leicht übersehen werden können. In den Tubuli contorti ist das Bild verschieden, je nachdem eine gleichzeitig angestellte Sudanfärbung Fett in den Epithelien erkennen lässt oder nicht. In mikroskopisch nicht fetthaltigen Epithelien zeigt sich das ganze Protoplasma von sehr feinen blauen Granulis erfüllt, die von der Basalmembran bis zum Canälchenlumen ganz gleichmässig vertheilt sind. In anderen Fällen enthält das Proto-

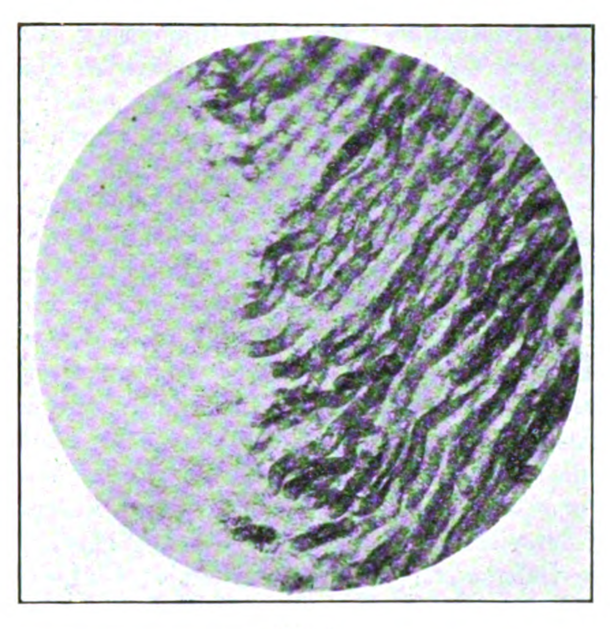


Abb. 1.

plasma der Epithelien grössere Körnchen und Körner von mehr violetter, ins Röthliche spielender Farbe, aber nicht die staubfeinen, hellblauen Granula. Die Controlsudanfärbung zeigt dann an den Stellen der violetten Tröpfchen rothgefärbtes Fett. Dass die Indophenolreaction auch Fett färbt, ist von Schultze schon zugegeben und von Dietrich gegen die Brauchbarkeit der Reaction eingewendet werden. In meinen Versuchen war jedoch stets der Unterschied zwischen den hellblauen staubfeinen Granulis und den viel grösseren violettgefärbten Fetttropfen so deutlich, dass ein Zweifel an der Natur der gefärbten Bestandtheile nicht aufkam. Ausserdem ergab auch die stets als Controle ausgeführte Sudanfärbung das Vorhandensein oder Fehlen von Fett. In den Glomerulis waren in von Fall zu Fall verschiedener Zahl Zellen zu sehen mit fein und reichlich granulirtem Protoplasma. Es waren stets Leukocyten, wie sich dies aus der Beständigkeit ihrer Granulafärbung gegen vorhergehende

Formalinfixirung ergab. In den Epithelien der Bowman'schen Kapsel habe ich niemals Granula gesehen. Die Indophenolreaction zeigt so sehr schön den oft beträchtlichen Gehalt der im Uebrigen ungefärbten Glomeruli an mehrkernigen Leukocyten, die bei anderen Färbungsmethoden in zellreichen Glomerulis lange nicht so deutlich hervortreten.

Nach einer wenn auch kurzen Formalinfixirung lässt sich das ganze Bild der Granulazeichnung in der Niere nicht mehr hervorrufen, nur die polynucleären Leukocyten heben sich dann mit ihren blauen Granulis in dem im Uebrigen ungefärbten Gewebe sehr deutlich ab.

Leber: In frischen unfixirten Leberschnitten lassen die fetthaltigen Leberzellen niemals Granula erkennen. Einige wenige Lebern, die nach der Sudanfärbung fettfrei sind, zeigen blaue Körnchen im Protoplasma der Leberzellen, die aber etwas grösser und nicht so dicht angeordnet sind wie die der Epithelien der Nierenrinde. In einigen Fällen zeigen die Kupffer'schen Sternzellen eine feine Granulirung, ebenso die Epithelien der grösseren Gallengänge. An formolfixirten Stücken sind nur noch granulirte Leukocyten in den Capillaren zu sehen; daneben färbt sich das Fett der Leberzellen rasch und intensiv violett.

Herz: Die quergestreifte Musculatur des Herzens zeigt in allen untersuchten Fällen eine sehr reichliche feine dunkelblaue Körnelung, wie sie auch von v. Gierke beschrieben ist. Beziehungen zur Querstreifung fallen nicht auf, vielmehr scheinen die blauen Körnchen ganz gleichmässig über einfach und doppeltbrechende Substanz vertheilt zu sein. Kurze Formolfixirung vernichtet diese Granulafärbung vollkommen.

Lunge: Frische Lungenstücke zeigen eine deutliche Blaufärbung, dem Verlauf der Alveolarsepten folgend. Die Zellen, die die Indophenolfärbung annehmen, sind grossentheils mehrkernige Leukocyten. Das Fett der stets ziemlich reichlich vorhandenen verfetteten Alveolarepithelien färbt sich immer rasch violettroth. Oft hat es den Anschein, dass auch unverfettete Alvolarepithelien die Indophenolfärbung geben, doch ist ohne Kernfärbung die Differenzirung gegen mehrkernige Leukocyten meist unsicher. Das Bild formolfixirter Lungenstücke weicht nicht von dem beschriebenen ab.

Milz: Die grossen Leukocyten zeigen reichliche und intensive Granulafärbung, die auch Formolfixirung verträgt.

Pankreas: Ausser einigen mehrkernigen Leukocyten, die im Lumen oder in der Umgebung der Ausführungsgänge liegen, nehmen weder die Drüsenzellen noch die Epithelien der Ausführungsgänge eine Granulafärbung an.

Speicheldrüsen: Die Speicheldrüsen mehrerer Kaninchen gaben bei der Oxydasereaction ein auffallendes Bild. Die Epithelien der Ausführungsgänge sind dicht mit feinen blauen Körnchen erfüllt. Die an die Ausführungsgänge sich anschliessenden Drüsenzellen enthalten auch noch Granula, die aber mit fortschreitender Entfernung von den Ausführungsgängen sehr rasch an Zahl abnehmen. Das mikroskopische Bild nimmt sich dadurch wie ein Injectionspräparat der Ausführungsgänge aus. (Abb. 2.)

Gehirn: Bei zwei Kaninchengehirnen tritt keine Spur von Granulafärbung ein.



Wie durch Formalin, so wird auch durch vorhergehende kurz dauernde Alkoholbehandlung die Granulafärbung der Nierenepithelien vernichtet. Die Granula der Leukocyten erweisen sich in einigen Versuchen als sehr widerstandsfähig gegen Behandlung mit 96 proc. Alkohol, Chloroform und Aceton. Nach einstündiger Einwirkung dieser Mittel tritt die Granulafärbung der Leukocyten in der Milz und in den Glomerulis der Niere sogar noch etwas intensiver als ohne diese Vorfixirung auf; dabei scheinen die Granula an Zahl etwas verringert, die einzelnen Körnchen aber grösser zu sein.

Wie auch schon von den anderen Untersuchern angegeben ist, ist auch in meinen Versuchen durch Kochen der Gewebsschnitte die Oxydasereaction vernichtet worden.

Leber und Niere von Fröschen zeigen dasselbe Verhalten gegen

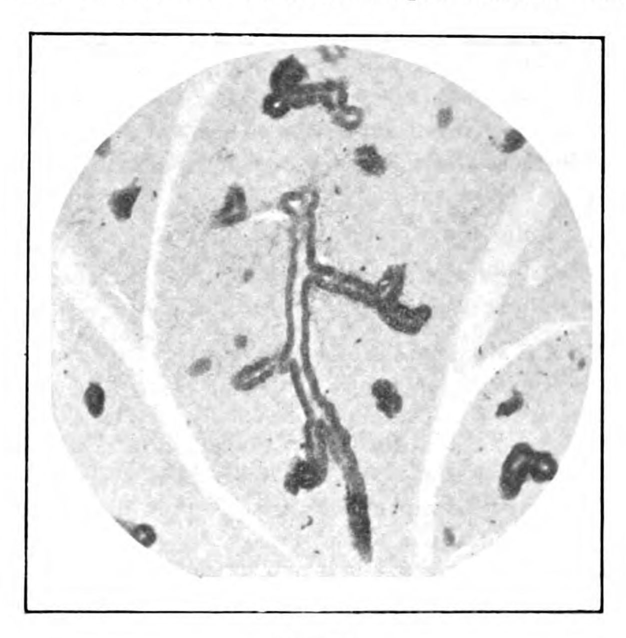


Abb. 2.

die Oxydasereaction wie die gleichen Organe von Warmblütern. Die rothen Blutkörperchen von Kalt- und Warmblütern zeigen niemals Indophenolkörnchen. Auf Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd wird das Blut rasch und intensiv blau, wie dies ja schon von Schultze beschrieben ist.

II. Versuche mit Aenderung der Blutvertheilung.

Da der im mikroskopischen Schnitt sichtbar zu machende Oxydasegehalt der unter normalen Bedingungen stehenden Organe nach den vorliegenden Untersuchungen anscheinend recht gleichmässig ist, war es zu prüfen, ob durch Eingriffe, von denen eine Beeinträchtigung der Zelloxydation zu erwarten stand, sich auch eine mikroskopische Veränderung der Oxydasereaction nachweisen liesse. Von solchen Eingriffen wurden geprüft, zunächst Veränderungen der Blutvertheilung, nämlich Anämie und venöse Stauung.



Als Testobject wurde immer die Niere untersucht, weil sie nach den Erfahrungen an den Organen normaler Thiere wohl den gleichmässigsten Gehalt an Oxydasen besitzt und der Vergleich der die Indophenolreaction gebenden Rinde mit dem ungefärbten Mark die Erkennung einer Zu- oder Abnahme ziemlich leicht macht.

Versuch I. Am 9. 1. 12. 10 Uhr 30 Min. a. m. wird bei einem grossen Kaninchen die linke Nierenarterie unterbunden. Die Bauchwunde wird wieder geschlossen. 3 Uhr 15 Min. p. m., also nachdem die Ligatur fast 5 Stunden gelegen hat, wird das Thier durch Entbluten getödtet. Die linke Niere ist etwas grösser als die rechte, in der Kapsel einige flächenhafte Blutungen; die Consistenz der Niere ist derb, auf der Schnittfläche ist die Rinde blass, von gelblicher Farbe; das Mark ist ziemlich blutreich, von weisslichen, zur Papille ziehenden Streifen durchsetzt.

Mikroskopisch rechts: die Oxydasereaction ergiebt das übliche Bild, das Mark vollkommen farblos, die Epithelzellen der Rinde dicht von feinen blauen Körnchen erfüllt.

Links: Die Marksubstanz ist ebenfalls ganz ungefärbt, in der Rinde liegen vereinzelte, stark granulirte Canälchenquerschnitte inmitten grosser Bezirke, die gar keine Granulafärbung angenommen haben. Die Epithelzellen dieser nicht granulirten Harncanälchen sehen im ungefärbten Präparat gequollen und klumpig aus. Ein formolfixirtes Stück der Niere zeigt bei Färbung mit Hämalaun-Sudan III ausgedehnte beginnende Nekrose der Epithelien.

Ergebnis: Eine fünfstündige Unterbindung der Nierenarterie vermindert einwandfrei und stark die die Oxydasereaction gebenden Granula der Rindenepithelien.

Versuch II. Bei einem grossen Kaninchenweibchen wird am 8. 1. 12 12 Uhr Mittags die rechte Nierenvene unterbunden. 3 Uhr p. m., also nach dreistündigem Liegen der Ligatur, wird das Thier durch Entbluten getödtet. Die rechte Niere ist fast doppelt so gross als die linke, sehr stark bluthaltig, in der Rinde finden sich einige blassere Stellen. Mikroskopisch: Die linke Niere zeigt das übliche Bild der stark gebläuten Rinde und des farblosen Markes. Rechts: Die Epithelien der Nierenrinde sind ebenso stark mit blauen Körnchen angefüllt wie die der linken Niere, das Mark ist ungefärbt. Ein gehärtetes Präparat ergiebt starke Stauungsniere ohne erkennbare Nekrose.

Ergebniss: Eine 3 stündige starke Blutstauung der Niere durch Venenunterbindung vermindert nicht nachweisbar die Oxydasen der Nierenrinde.

Versuch III. Bei einem grossen Kaninchen wird am 9. 1. 12 9 Uhr 30 Min. Vormittags die linke Nierenvene unterbunden. 3 Uhr 30 Min. p. m., also 6 Stunden nach Anlegung der Ligatur, wird das Thier durch Entbluten getödtet. Die linke Niere ist 2—3 mal grösser als die rechte, schwarzroth verfärbt, von sehr derber Consistenz, in der Kapsel flächenhafte Blutungen. Das renale Ende des Ureters ist hyperämisch und ödematös, die Schnittfläche ist gleichmässig blutreich. Mikroskopisch rechts das übliche Bild. Besonders reichlich gebläut sind die Epithelien der Henleschen Schleife, weniger reichlich die Granula der Tubuli contorti. Links: Die Canälchenquerschnitte sind durch erweiterte Capillaren stark auseinandergedrängt. Die Grenze zwischen der gebläuten Rinde und dem ungebläuten Mark ist wieder ganz scharf. Im Zwischengewebe von Rinde und Mark Anhäufungen granulirter Leukocyten. Es macht den Eindruck, als ob die Granulafärbung der Rinde etwas weniger intensiv und weniger verbreitet wäre als auf der nicht gestauten Seite.

Ergebniss: Eine sechsstündige Stauung durch Unterbinden der Nierenvene vermindert die Indophenolreaction der Nierenrinde nicht wesentlich.



III. Versuche mit Gifteinwirkungen.

Es wurde geprüft die Vergiftung mit 1. Kohlenoxyd, 2. Blausäure, 3. Phosphor, 4. Chloralhydrat, 5. Arsen, und 6. einem Saponin.

Versuch IV. Vergiftung durch Leuchtgas. Ein Meerschweinchen wird unter einer Glocke durch langsames Einleiten von Leuchtgas betäubt, nach eingetretener Betäubung an die Luft gebracht und nach vollständiger Erholung durch dauernde Leuchtgaseinleitung getödtet. Athemstillstand eine Stunde nach Beginn des Versuches. Bei der Section ist im Blute Kohlenoxydhämoglobin leicht nachzuweisen. Die Oxydasereaction wird sofort nach dem Tode an frischen Gefrierschnitten angestellt.

Das Herz zeigt sehr rasch und stark die Oxydasereaction.

In der Leber sind nur wenige blaue Granula in den Zellen zu sehen, streckenweise fehlen sie ganz. An einigen Stellen sind Fetttröpfchen violett gefärbt.

Niere: Die Epithelien der Tubuli contorti zeigen nur spärliche Granula. Reichlich gebläut sind die Epithelien der Henle'schen Schleife. Die Marksubstanz ist farblos.

Ergebniss: Anscheinend hat die Leuchtgasvergiftung die Menge der indophenolbildenden Granula in der Leber und in den gewundenen Harncanälchen etwas vermindert. Diese Verminderung ist mit Wahrscheinlichkeit auf die Sauerstoffentziehung zurückzuführen.

Versuch V. Ein Meerschweinchen wird tagsüber 12 Stunden lang unter der Einwirkung eines Gemisches von Luft und Leuchtgas gehalten, das es noch nicht völlig betäubt. Die Nacht über bleibt das Thier an der Luft, am nächsten Morgen wird es durch Leuchtgas in $^3/_4$ Stunden getödtet. Organe gleich nach dem Tode geschnitten. Der Befund ist wie bei Versuch IV.

In der Niere finden sich neben einigen reichlich granulirten Harnkanälchen grosse Strecken mit sehr schwacher oder fehlender Granulirung.

Ergebniss: Länger dauernde Leuchtgaseinwirkung verringert die Menge der oxydativen Granula ziemlich deutlich in Leber und Nierenrinde.

Versuch VI. Vergiftung mit Blausäure. Ein mittelgrosses Meerschweinchen erhält subcutan am 13. 12. 11 $^1/_2$ ccm einer 1 proc. KCN-Lösung, eine Viertelstunde später 1 ccm derselben Lösung. Tod nach 45 Min. Organe sogleich nach dem Tode untersucht.

Die Leber zeigt nur violettrothe Fettfärbung.

In der Niere deutliche Granulafärbung der Rinde. Zahlreiche Leukocyten in den Glomerulis gefärbt.

Im Herzen in der Musculatur reichliche blaue Körnchen.

Versuch VII. Ein mittelgrosses Kaninchen erhält am 13. 12. 11 Abends subcutan $^1/_2$ ccm einer 1 proc. KCN-Lösung. Im Verhalten nichts Auffälliges.

Am 14. 12. Morgens 1 ccm derselben Lösung. Nach einigen Minuten Dyspnoe, dann sehr starke Krämpfe, die sich mit kurzen Pausen, in denen das Thier bewusstlos daliegt, wiederholen. Tod eine Stunde nach der Einspritzung. Bei der Section in Brust- und Bauchhöhle deutlicher Blausäuregeruch.

Mikroskopisch in der Leber nur stark gefärbte Fetttropfen.

In der Niere das übliche Bild der Granulafärbung, besonders reichliche Körnchen in der Henle'schen Schleife. In den Tubuli contorti theilweise mangelhafte bis fehlende Granulafärbung, doch besteht nicht der sichere Eindruck einer Verminderung.

Herz: Sehr schöne und deutliche Granulafärbung.

Ergebniss: Die Vergiftung mit Blausäure, die bekanntlich alle Fermentprocesse hemmt, hat in diesen beiden Versuchen, auch in Versuch VII,



wo das Thier ziemlich lange unter Blausäurewirkung stand, keine nachweisbare Verminderung der oxydativen Granula in Niere, Herz und Leber ergeben. Im Gegensatz dazu giebt Raubitschek[1]) an, dass die Oxydasereaction bei Thieren, die durch Cyankali getödtet sind, in allen Organen, besonders im Herzen negativ ausfällt. Dies Fehlen der Reaction auf oxydirende Zellfermente sieht er als Beweis für die innere Erstickung bei der Blausäurevergiftung an. Die Ergebnisse meiner Versuche stehen zu dieser Angabe in Widerspruch; doch dürfte ihr positiver Ausfall beweisender sein als der negative, an dem ausser der Blausäure noch andere unbekannte Ursachen betheiligt sein können.

Versuch VIII. Vergiftung mit Phosphor. Ein mittelgrosses Meerschweinchen erhält subcutan am 6. 12. 11 1 ccm 1 proc. Phosphoröls. Am 11. 12 ist das Thier moribund, wird deshalb durch Entbluten getödtet.

Leber: Gross, schwer. Schnittfläche intensiv gelb. Nierenrinde schon makroskopisch deutlich fetthaltig.

Mikroskopisch: Dass Fett, das in grossen Tropfen fast alle Leberzellen ausfüllt, hat sich intensiv violett gefärbt.

Niere: In den Epithelien zahlreicher Harncanälchen violette Fetttröpfchen. Solche verfetteten Epithelien zeigen keine Granulafärbung. Die nicht verfetteten Canälchen der Rinde und der Schleifenregion zeigen reichliche intensiv gefärbte Granula. Viele granulirte Leukocyten in den Glomerulis und im Zwischengewebe.

Herz: Die oxydativen Granula der Musculatur sind gut erhalten. Leukocyten ziemlich reichlich zwischen den Muskelfasern.

Milz: Reichlich granulirte Leukocyten, ziemlich viel gelbbraunes Pigment.

Ergebniss: Die Vergiftung mit Phosphor, die die Oxydationen aller Körperzellen hemmt, vermindert nicht nachweislich die oxydativen Granula.

Versuch IX. Vergiftung mit Chloralhydrat. Ein mittelgrosses Kaninchen erhält am 14. 12. 11 0,5 Chloralhydrat in Wasser gelöst subcutan. Da es am nächsten Morgen keine Erscheinungen zeigt, Einspritzung von 1,0 derselben Lösung. Das Thier liegt den Tag über mit oberflächlicher Athmung, tief benommen da, erwacht jedoch am Nachmittag wieder. 7 Uhr Abends erhält es darum 2,0 Chloralhydrat in Lösung subcutan; Tod 9 Uhr Abends. Section und Untersuchung der Organe am nächsten Morgen.

Mikroskopisch: In der Leber nur das reichlich vorhandene Fett violett gefärbt.

Niere: Sehr scharfe Grenze von Rinde und Mark, dies ist vollkommen farblos. Die Epithelien der Nierenrinde enthalten sehr zahlreiche feine dunkelblaue Granula. In den Glomerulis und dem Zwischengewebe granulirte Leukocyten in ziemlich grosser Anzahl.

Ergebniss: Vergiftung mit einem Narcoticum der Fettreihe beeinflusst die Menge der oxydativen Granula in den drüsigen Organen nicht merklich.

Versuch X. Vergiftung mit Arsen. Ein mittelgrosses Meerschweinchen erhält am 7. 12. 11 2 ccm 2 proc. Liqu. Kalii arsenicosi subcutan. Tod nach drei Stunden. Die Section ergiebt einige frische Blutgerinnsel im Oberbauch, aber keine Verletzung von Darm oder Leber. Das Arsen ist also in die freie Bauchhöhle gespritzt und sehr rasch resorbirt worden. Tod dadurch und durch Shockwirkung.

Mikroskopisch: Die Leber zeigt in wenigen Läppchen im Centrum violett ge-

1) Wien. klin. Wochenschr. Jahrg. 1912. No. 4.



färbtes Fett. In allen nicht verfetteten Leberzellen blaue Granula, die aber nicht so feinkörnig sind wie die der Niere. Grosse granulirte Leukocyten in den Capillaren.

Niere: Alle Epithelien in der Nierenrinde sind sehr reichlich und fein granulirt.

Ergebniss: Die Vergiftung mit Arsen beeinflusst nicht die oxydativen Granula von Leber und Niere.

Versuch XI. Vergiftung mit Solanin. hydr. Ein Meerschweinchen bekommt subcutan am 7. 12. 11 Morgens 0,02 Solanin, Abends wiederum 0,02 Solanin und am 8. 12., da keine Erscheinungen vorhanden sind, 0,05. Gestorben am 9. 12. Morgens. Section ergiebt hämoglobinhaltiges Oedem an der Einspritzungstelle, sonst nichts Auffallendes.

Mikroskopisch: In der Leber Färbung des reichlichen Fettes, einige granulirte Leukocyten in den Capillaren.

Die Niere zeigt das übliche Bild der reichlich granulierten Rinde und des farblosen Markes. Auf die Nephritis wurde nicht untersucht.

Ergebniss: Ein Gift aus der Saponinreihe lässt die oxydativen Granula in Leber und Niere unverändert.

Kurz zusammengefasst haben die vorliegenden Untersuchungen folgendes Ergebniss:

1. Der mikroskopisch sichtbar zu machende Oxydasegehalt normaler Thierorgane und zwar der Niere, Leber, Herz und Milz ist bei den verschiedenen untersuchten Thierarten und Individuen sehr gleichmässig. Auffallend ist die sehr scharfe Differenzirung der Rinde von den Markbestandtheilen der Niere, für die eine Erklärung in sämmtlichen physiologischen Lehr- und Handbüchern nicht zu finden ist.

2. Fett nimmt ebenfalls die Indophenolfärbung an, doch ist der Farbenton rothviolett und von dem hellblauen der Oxydasereaction leicht zu unterscheiden. Die gleichzeitige Färbung von oxydativen Granulis und Fett in derselben Zelle wurde nicht beobachtet. Die Indophenolreaction nicht verfetteter Zellen in fetthaltigen Organen geht sehr rasch zurück unter gleichzeitig stärkerem Hervortreten der Fettfärbung. Dies liesse an eine Abgabe des von den Granulis synthetisch gebildeten Farbstoffes an das Fett denken. Dagegen spricht aber, dass die Fettfärbung auch an formolfixirten Schnitten, in denen die Oxydasereaction zerstört ist, zu Stande kommt.

3. Die Oxydasereaction der drüsigen Zellen und der Musculatur wird durch Kochen und Fixirung in Formalin und Alkohol zerstört. Dagegen vertragen die Granula der Leukocyten diese Fixirung. Selbst ein halbstündiges Aufbewahren der Schnitte in 96 proc. Alkohol, Chloroform oder Aceton verhindert nicht eine nachfolgende Oxydasereaction der Leukocyten, nur sind dann die staubfeinen Granula zu grösseren intensiv gefärbten Körnern zusammengeflossen. Eine kurze vorhergehende Alkoholfixirung lässt sogar die oxydativen Granula der Leukocyten noch schärfer hervortreten. Es ist also die von v. Gierke aufgestellte Scheidung in resistente und labile Granula sehr scharf ausgesprochen.

4. Versuche, die Oxydasen der drüsigen Organe und der Musculatur durch Einwirkungen, welche die innere Oxydation schädigen, zu beein-

flussen, ergaben ein sicheres Resultat, nämlich eine deutliche Verminderung der Granula, nur bei länger dauernder Absperrung der Blutzufuhr durch fünfstündiges Unterbinden der zuführenden Arterie und durch langsame Erstickung durch Leuchtgas. Dagegen liess sich durch länger dauernde venöse Stauung, durch Vergiftung mit Blausäure, Phosphor, Chloralhydrat, Arsen und einem Saponin keine mikroskopisch nachweisbare Verringerung der Oxydasen der drüsigen Organe und der Herzmusculatur erreichen.

Beziehungen der mikroskopisch sichtbar zu machenden Oxydasen in drüsigen Organen zur Function dieser Organe sind bisher nicht erwiesen. Es sind in den drüsigen Organen so vielerlei Oxydasen gefunden, von denen eine jede nur eine chemisch eng umgrenzte Art von Oxydationen leistet, dass man nicht von einer einzelnen Oxydation, die in diesem Falle eine Phenoloxydation ist, weitgehende Schlüsse auf Zustand und Function des betreffenden Organes ziehen kann. Besonders wäre das total verschiedene Verhalten von Rinden- und Marksubstanz der Niere gegen die Indophenolreaction, das auch die geraden Harnkanälchen in zwei verschieden reagirende Abschnitte zerlegt, functionell kaum zu erklären. Man kann also nur sagen, dass die fermentartige Fähigkeit einzelner Theilchen der Zelle, synthetisch Indophenol zu bilden, durch langsame Erstickung in Folge Absperrung der Blutzufuhr oder Verdrängung des Oxyhämoglobins durch Kohlenoxydhämoglobin gehemmt und sogar verhindert wird. Dass auch andere fermentative Processe gleichzeitig geschädigt werden, ist anzunehmen, aber durch Ausbleiben der Indophenolreaction nicht bewiesen. Auffallend ist, dass die Vergiftung mit Blausäure, die doch in vitro alle fermentativen Lebensprocesse lahmlegt, nach den vorliegenden Versuchen auf die Indophenolreaction der Organe des vergifteten Thieres gar keinen Einfluss hat. Dies zwingt uns, die Theorie der Blausäurewirkung von neuem auf ihre Richtigkeit zu prüfen.



XXXII.

Aus der medicinischen Klinik der Kgl. Universität Pavia.
(Director: Prof. C. Forlanini.)

Ueber ein neues Sphygmograph.

Von

Dr. **Eugenio Morelli,**
Assistent und Privatdocent.

(Mit 1 Abbildung und 8 Curven im Text.)

Gegenwärtige Abhandlung bezweckt die Vorstellung eines neuen von mir erfundenen Sphygmographen, das den Uebeln abhelfen sollte, welche allen bisher vorgeschlagenen und in Anwendung stehenden Sphygmographen gemein sind, von den ersten ganz anfänglichen bis zu dem letzten von Jaquet. Diese Uebelstände sind theils auf die Unmöglichkeit zurückzuführen, Sphygmogramme zu Stande zu bringen, die an der Form des Pulses die geringsten Veränderungen des Herzens erkennen lassen, theilweise aber auf Fehler der Apparate selbst, die als Folge eines mangelhaften Mechanismus in der Uebertragung der Pulswelle hervortreten, also überhaupt als Folge der Art und Weise der Anwendung des Apparates auf die Arterie.

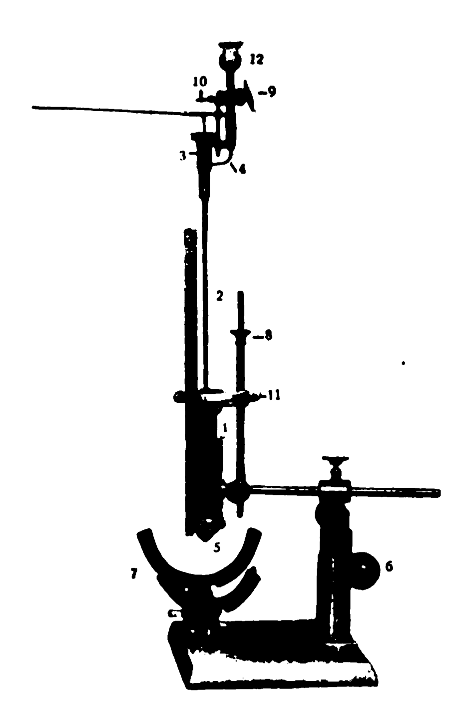
Untersucht man die mit den gewöhnlichen Sphygmographen gewonnenen Aufzeichnungen, so erhellt es gleich, dass die Form der Aufzeichnung im Verhältniss mit dem Druck veränderlich ist, welchen der auf die Arterie angelegte Knopf ausübt. Auf solche Veränderungen hat einen bedeutenden Einfluss die Lage der Arterie, deren Härte und Spannung, die Form des drückenden Knopfes usw.; jedenfalls können die Verschiedenheiten so gross sein, dass sie zu wichtigen Deutungsfehlern führen können. Und diesen Uebeln wird von den Sphygmographen nicht abgeholfen, die verhältnissmässig dem Knopfdrucke Rechnung tragen, und zwar aus verschiedenen Gründen: der drückende Knopf umfasst die Arterie nicht gänzlich; der Druck des Knopfes nimmt zu, ohne dass es möglich sei, den Anfangsdruck zu erörtern; der Apparat giebt nicht einmal einen beiläufigen Begriff des endoarteriellen Druckes.

Mein Sphygmograph zeigt eine genaue Berechnung des auf die Arterie ausgeübten Druckes und bietet die Möglichkeit dar, eine Reihe Aufzeichnungen niederzuschreiben, welche den verschiedenen auf den Puls ausgeübten Drücken verhältnissmässig entsprechend sind.



Ich werde meinen Sphygmographen kurz beschreiben und beziehe mich hierbei auf nachstehende Abbildung.

Der Apparat besteht im Wesentlichen aus einer gewöhnlichen Glasspritze (1), deren Kolben seiner ganzen Länge nach durchlöchert ist; das Canälchen setzt sich in eine ungefähr 15 cm lange Glasröhre (2) fort, die ca. 3 mm Duchmesser hat. Am oberen Ende der Glasröhre ist eine kleine metallische Trommel (3) eingesetzt; diese wird oben von einem äusserst dünnen Gummihäutchen abgeschlossen, worauf die schreibende Feder angebracht ist. Die kleine metallische Trommel besitzt an ihrem obersten Theile ein Abflusscanälchen (4). Der untere Theil der Spritze wird von einem schlaffen Häutchen (5) abgeschlossen und enthält Quecksilber, worauf Wasser schwimmt. Die Spritze ist in einem kleinen



metallischen Käfig eingeschlossen. Durch Stellhacken (6) wird der kleine Käfig und mit diesem auch die Walze der Spritze heruntergelassen bis zu der Haut, die über der zu untersuchenden Arterie (Radialis) liegt, während sich der Vorderarm in der Rinne (7) stützt. Die Walze der Spritze wird in solcher Lage gehalten, dass sie die Arterie nicht zusammendrückt: der Druck muss von der Quecksilbersäule ausgeübt werden und nicht von der Walze der Spritze.

Nun, wenn man mittelst der Schraube (8) den Kolben der Spritze herunterschiebt, streift dieser zuerst das Wasser, das auf dem Quecksilber schwimmt, so dass das Wasser in den Centralcanal des Kolbens steigen muss, dann durch die Glasröhre (2) und endlich, nachdem es die metallische Trommel (3) ganz ausgefüllt und die darin enthaltene Luft gänzlich verjagt hat, durch die Abflussröhre (4), welche an dem oberen Theil derselben streift, und gelangt endlich in den Behälter (12).



Wenn der Kolben so herabgesetzt ist, dass das ganze in der Walze enthaltene Wasser verjagt worden ist, fängt das Quecksilber an, in dem Mittelcanälchen des Kolbens zu steigen und gelangt durch die Glasröhre zu der erwünschten Höhe, indem allmählich der von der Quecksilbersäule auf die Arterie ausgeübte Druck zunimmt. Da wird die Feder, welche auf dem Häutchen der kleinen Trommel ruht, auf einen drehbaren Cylinder die Bewegungen zeichnen können, welche die Schlagader dem Quecksilber und dem Wasser überträgt. Aber damit man regelmässige Reihen von Aufzeichnungen niederschreiben kann, so dass eine Vergleichung unter derselben möglich sei, ist es unumgänglich, auf das Häutchen, worauf die Feder angebracht ist, einen beständigen Druck auszuüben, d. h. dass die Wassersäule, die von dem Behälter aus auf das Häutchen drückt, immer dieselbe Höhe beibehalte. Einen solchen Erfolg habe ich erlangt, indem ich den Behälter durch den doppelten Hahn (9) von der kleinen Trommel isolirt habe: einer der Abflusswege des Hahnes dient zum Durchlassen des Wassers, das, in Folge des Steigens der Quecksilbersäule, in den Behälter gedrängt wird; der andere ist derart angelegt, dass der Behälter durch eine halbe Drehung des Hahnes mit der Atmosphäre in Verbindung gesetzt werden kann (10). Auf diese Weise ist der Druck auf das elastische Häutchen immer gleich, wie hoch auch das Quecksilber steigen mag und bei jeder jeweiligen Höhe des Wassers in dem Behälter. Das Viertel einer ganzen Drehung des Hahnes, während des Schreibens durchgeführt, schliesst jeden Durchweg gegen die äussere Luft ab und es wird somit die Pulswelle gänzlich übertragen.

Das sich im Apparate befindliche Wasser dient einzig und allein dazu, eine vollkommene Transmission hervorzubringen, was an der Luft und mit gewöhnlichen schwimmenden Mitteln nicht erreichbar ist.

Die Schraube (11), welche zur Drehung des Kolbens dient, nähert die schreibende Feder der geräucherten Walze, resp. entfernt dieselbe davon.

Der Apparat ist ganz einfach in seinem Gebrauch und kann rasch und leicht angewendet werden.

Bevor man den Apparat gebraucht, muss man durch Wasser sämmtliche vorhandene Luft verjagen. Das Sphygmograph wird auf einen ziemlich niedrigen Tisch gesetzt; man lässt die Versuchsperson ihren Arm in die Rinne (7) legen und regelt die Stellung des nach allen Richtungen hin beweglichen Apparates derart, dass dessen unteres Häutchen dem Pulse entspreche. Wenn der Hahn (9) geschlossen ist, dreht man die Schraube (8), um den Kolben in die Höhe zu bringen. Das von dem Gewicht des Quecksilbers gespannte untere Häutchen, das aus dem Metallring hervorragte, wird durch das Aufsteigen des Kolbens aufgesogen: wenn man nun mit dem Hebestock (6) die ganze Spritze niederlässt, so berührt nur der Metallring die der Arterie überliegende Haut.

Es ist zweckmässig, den Apparat so zu drehen, dass der Metallring den Distaltheil der Arterie zusammenpresse und nicht den Centraltheil, um dem von dem Palmarbogen rückfliessenden Blutstrom zu hindern, die betreffenden Ergebnisse zu verändern.

Durch Drehung des Hahnes (9) wird die Verbindung zwischen Trommel und Behälter wiederhergestellt; dadurch setzen sich das vorher



aufgesogene Häutchen und das Quecksilber wieder herab und lagern sich auf den Puls. Es genügt, die Schraube (8) zu drehen, um das Quecksilber zu zwingen, verschiedene, auf einen eigens dazu bereiteten Maassstab zu messende Höhen zu erreichen. Ist man an der gewünschten Höhe, so schliesst man den Behälter (12) durch den Hahn (9) ab und man stellt dagegen die Verbindung mit der Atmosphäre her; mit der Schraube (11) nähert man die Feder dem geräucherten Cylinder. Durch eine Vierteldrehung des Hahnes (9) schliesst man den Durchgang sowohl gegen die Atmosphäre als gegen das Wasser und, nachdem man den Cylinder in Bewegung gesetzt, schreibt man die Vorzeichnung nieder.

Nach der Niederschreibung der Aufzeichnung entfernt man die Feder von dem Cylinder, man setzt wieder die kleine Trommel in Verbindung mit dem Behälter, man lässt die Quecksilbersäule höher steigen und, um einen zweiten Abriss durchzuführen, wiederholt man das oben beschriebene Verfahren.

Es scheint überflüssig, zu erwähnen, dass es zweckmässig ist, an den drehbaren Cylinder einen Chronographen anzubringen.

Seit länger als einem Jahr führe ich mit dem von mir dargebotenen Sphygmographen zahlreiche Versuche aus: die erreichten Ergebnisse lassen mich hoffen, an einem nicht unnützen Werk gewirkt zu haben.

Die Feinheit der Aufzeichnungen, ihre Beständigkeit und Gleichmässigkeit, wenn ihre Aufnahme unter identischen Verhältnissen stattfindet, die beständigen Veränderungen bei jeder geringsten Abänderung in dem Zustande des Pulses sprechen wohl zu Gunsten des Apparates.

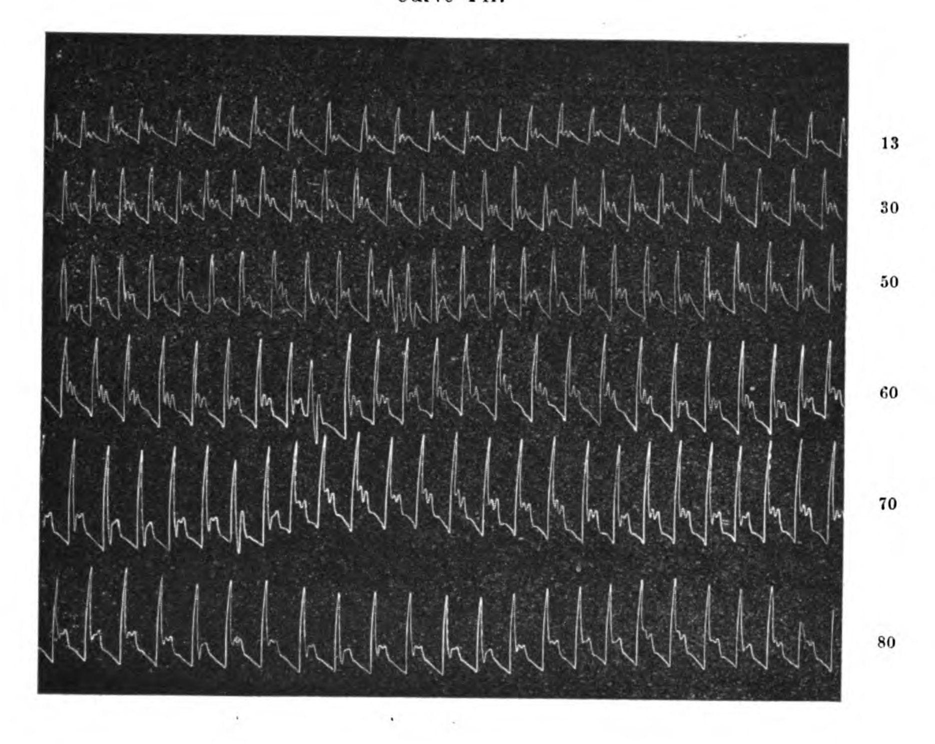
Aber die Deutung der mittelst meines Apparates gewonnenen Aufzeichnungen entspricht nur theilweise den Regeln, die in den sphygmographischen Anstalten Geltung haben. In der Reihe meiner Sphygmogramme erhält man fast beständig wenigstens eine Aufzeichnung, die derjenigen ähnlich ist, welche z. B. mit dem Jaquet'schen Apparate gewonnen wurde, aber alle anderen können von einander sehr verschieden sein. Im Allgemeinen suchen wir mit den gewöhnlichen Sphygmographen den Punkt der höchsten Schwingung, der ungefähr dem minimalen Druck entspricht: eben betreffs dieser Verhältnisse haben alle Sphygmogramme eine grosse Aehnlichkeit mit einander.

Ich erlaube mir, die von mir vorgestellten Aufzeichnungen der Aufmerksamkeit der Leser zu empfehlen.

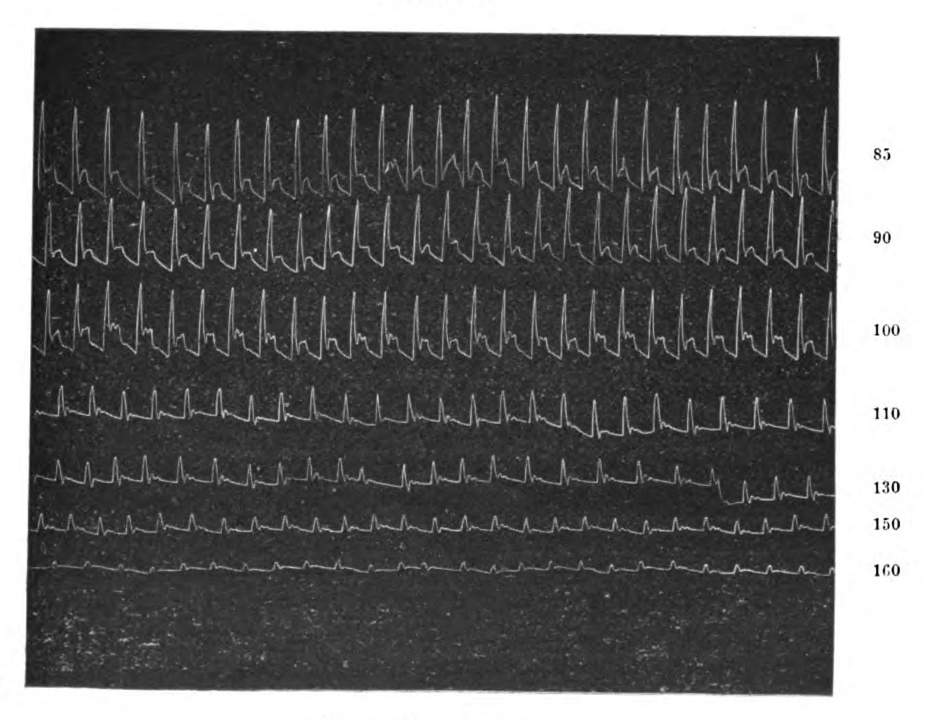
Die Curven 1 A und 1 B zeigen eine Reihenfolge von Sphygmogrammen eines anscheinend gesunden Studenten, in dessen Puls man aber hie und da Unregelmässigkeit beobachtet. Die Aufzeichnungen der Curve 2 stammen aus einem mit essentieller arterieller Hypertension behafteten Individuum; die der Curven 3 (A und B), 4 (A und B), 5 von einem an Aorteninsufficienz Erkrankten. Die Zahlen rechts bezw. links bezeichnen die Höhe der auf dem Puls bestehenden Quecksilbersäule in Millimetern ausgedrückt; M bezeichnet den maximalen, m den minimalen Druck. (Um den genauen Druck auf der Arterie zu erhalten, ist jedoch eine Aenderung erforderlich: solchen Zahlen ist nämlich das Gewicht der Wassersäule hinzuzufügen, die zwischen Quecksilber und Behälter liegt.)



Curve 1 A.



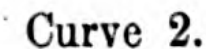
Curve 1 B.



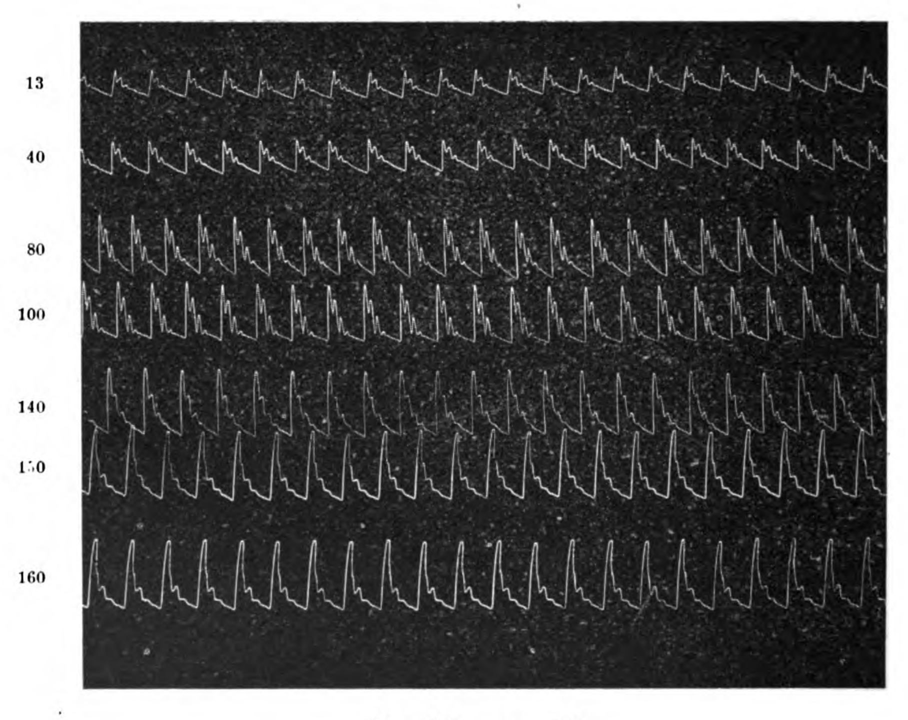
M = 150. m = 100.

Die erste Thatsache, die aus der Prüfung der Curven hervorgeht, ist der Unterschied unter den Aufzeichnungen einer und derselben Reihenfolge. Manchmal sind diese Abstände so bedeutend, dass man, nach der für die gewöhnlichen Sphygmogramme in Geltung stehenden Deutung, glauben sollte, dass die verschiedenen Sphygmogramme von verschiedenen Versuchspersonen abstammen, die mit verschiedenen Krankheiten behaftet sind. Dagegen hat man bei solchen Aufzeichnungen keinen anderen Unterschied als den Druck auf die Arterie.

Eine andere ganz deutliche Thatsache ist die besondere Form des Sphygmogrammes. Verschieden unter ihnen, je nach dem auf die Arterie ausgeübten Druck, haben alle Aufzeichnungen eine gewisse Neigung zum



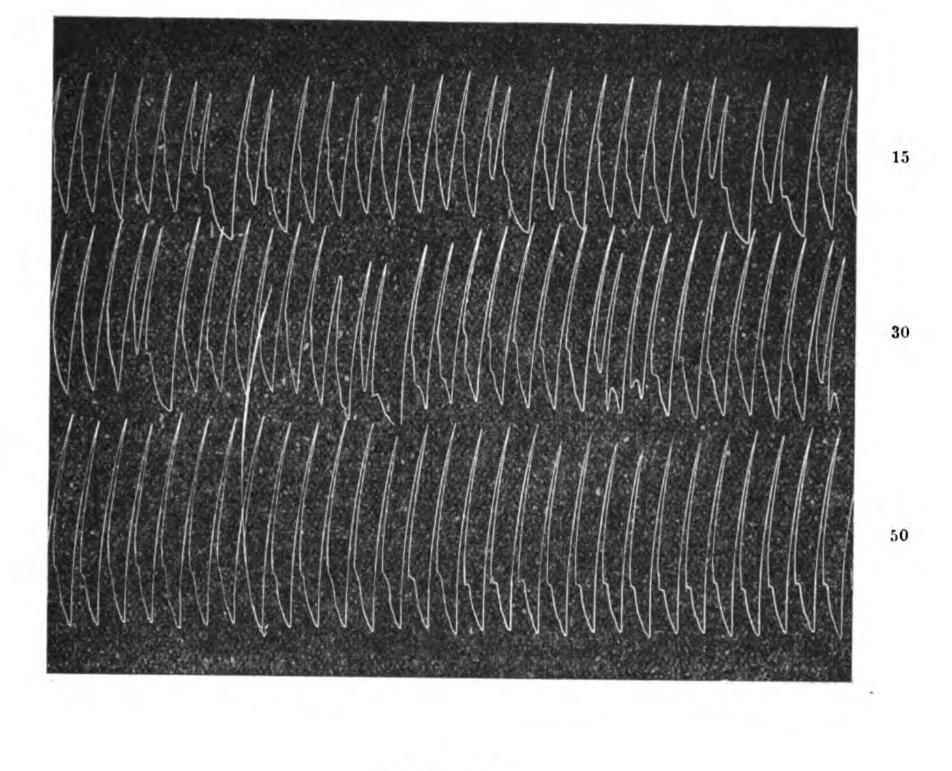
Curve 2.



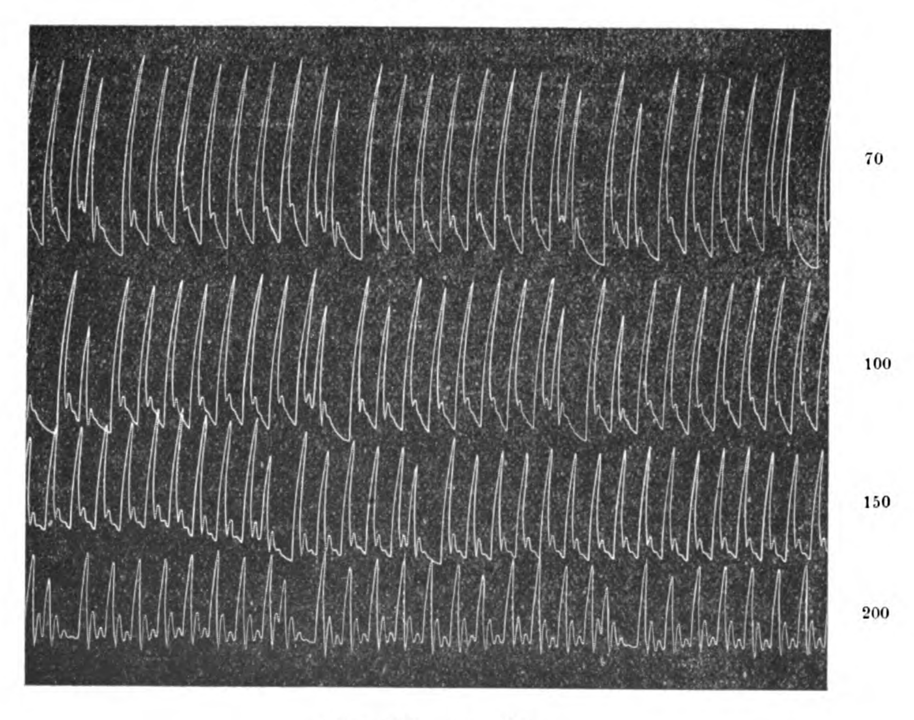
M = 250. m = 150.

schnellen Puls. Die Schnelligkeit, vom raschen Niederfallen der herabsenkenden Linie bezeichnet, ist im Allgemeinen desto ausgesprochener, je grösser der Druck der Quecksilbersäule. Mit Zunahme des Druckes erscheinen auch Dicrotismen, die manchmal sehr ausgesprochen sind. Beim ersten Blick möchte man behaupten, dass Schnelligkeit des Pulsschlages und Dicrotismus von der Belastung des Quecksilbers, und zwar von der Kraft, die es beim Herabfallen gewinnt, erzeugt sind. Das ist theilweise wirklich wahr; aber wenn wir zahlreiche Aufzeichnungen mit einander vergleichen, so sehen wir darunter grosse Unterschiede dazwischentreten. Manchmal merkt man grosse Schwingungen mit starkem Druck und keiner Spur von Dicrotismus; manchmal aber schwachen Druck mit geringen Schwingungen und starkem Dicrotismus. Wenn die lebendige

Curve 3 A.

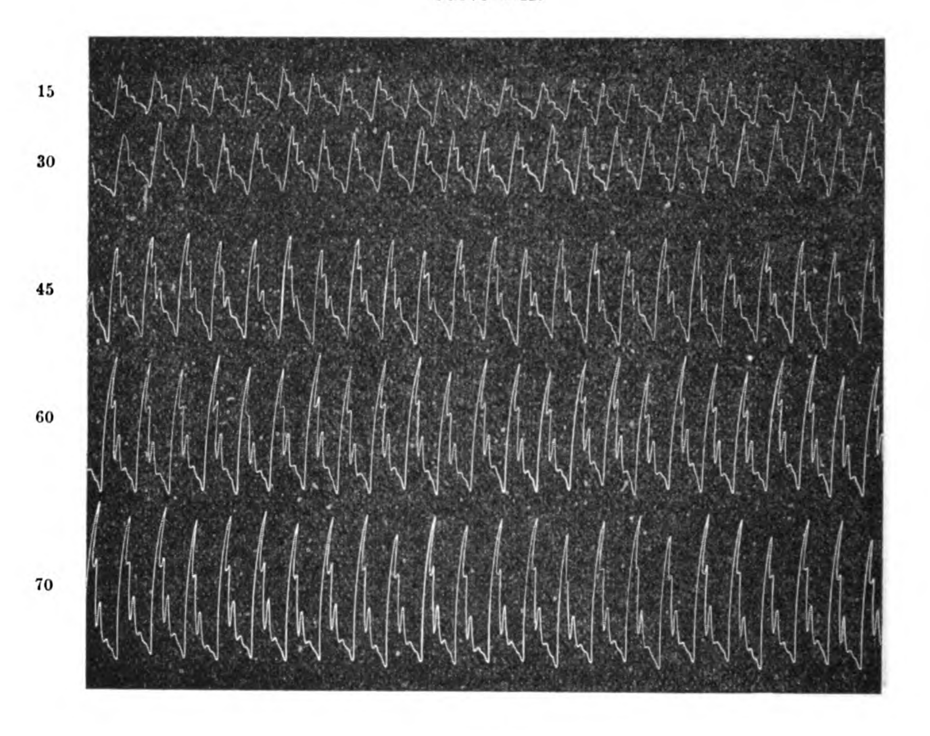


Curve 3 B.

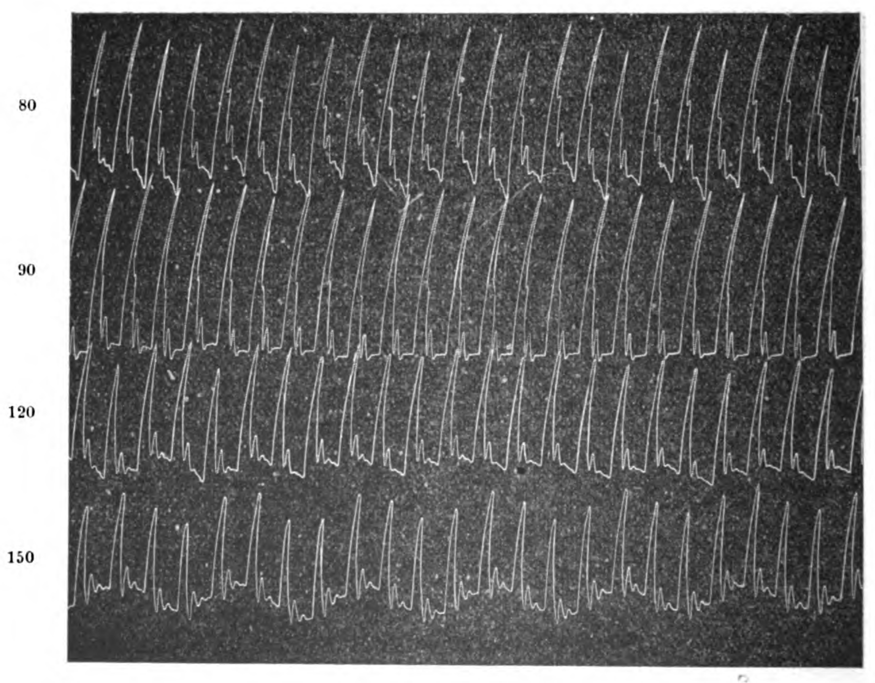


M = 205. m = 30.

Curve 4 A.



Curve 4 B.





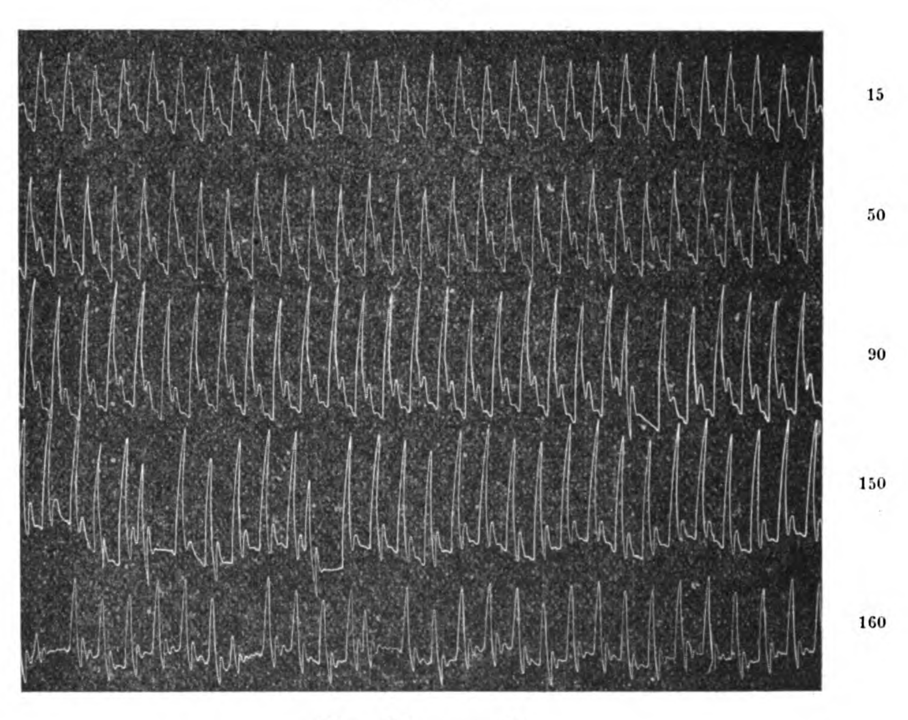
M = 210. m = 90.

Kraft des Quecksilbers — wie es leicht zu denken ist — ihren Fall zu beschleunigen strebt, um künstlich Dicrotismen zu befördern, so werden diese Dicrotismen ihrerseits verschieden sein je nach dem Zustande des Blutes und der Arterie, nach den gegenseitigen Verhältnissen, nach der Reaction gegen Reizmittel und endlich nach verschiedenen bekannten und unbekannten Gründen. Was also beim ersten Blick als eine künstliche, die Ablesung des Sphygmogrammes hindernde Erscheinung angenommen werden sollte, ist dagegen eine der zweckmässigsten Angaben zur Erreichung des Zieles.

Man untersuche die vorgelegten Sphygmogramme.

Die Curven No. 1 (A und B) zeigen eine bedeutende Zunahme der Schnelligkeit und des Dicrotismus, je grösser der Druck auf die Arterie

Curve 5.



M = 200. m = 90.

wird; in den Aufzeichnungen der Curve 2 dagegen nehmen Schnelligkeit und dicrotische Welle ab, während der Druck des Quecksilbers zunimmt[1]). Die Schwingungen der Aufzeichnungen sind demnach nicht künstlich erzeugt, sondern rühren von dem Zustande der arteriellen Wandung und des Blutes her.

Und dies reicht nicht hin. Wenn wir verschiedene Aufzeichnungen

1) Ich rede immer von Dicrotismus, indem ich mich auf die allgemeinen Kenntnisse beziehe; der Genauigkeit halber würde vielleicht besser sein, von einer aussergewöhnlich ausgesprochenen Undulation zu sprechen, weil ich glaube, aus meinen Aufzeichnungen folgern zu dürfen, dass auch die Frage über Dicrotismus eingehender verfolgt werden sollte.



beobachten, z. B. bei der Curve 2, so sehen wir, dass manchmal die Wellen kleiner sind, wenn das Gewicht der Quecksilbersäule grösser ist; und nicht nur in diesem Falle, sondern auch wenn die Schwingung des Quecksilbers, d. h. dessen Fall grösser ist. Sollten die Schwingungen von rückprallenden Wellen des Quecksilbers herstammen, so müssten selbige in diesem Falle stark ausgesprochen sein.

Man beobachte nun die Reihe der Aufzeichnungen in den Curven 3, 4, 5. Dabei sind Pulsschnelligkeit und starker Dicrotismus deutlich zu merken. Wie schon erwähnt, handelt es sich um den Puls dreier mit Aorten-insufficienz behafteten Kranken. Diese Kranken hatten einen niedrigen maximalen Druck und einen hohen minimalen Druck. Ich war zuerst der Meinung, dass der grosse Unterschied zwischen maximalem und minimalem Druck die einzige Ursache des raschen Fallens mit bezüglicher Zunahme des Dicrotismus wäre, aber dann sah ich ein, dass ich mich getäuscht hatte. Es soll dies einer der Hauptanlässe sein, doch nicht der einzige: in verschiedenen Fällen anderer Krankheitsformen bestand derselbe Unterschied zwischen maximalem und minimalem Druck, nur war dabei kein entsprechender Dicrotismus wahrzunehmen.

Zur Bestimmung dieser Erscheinung sollen verschiedene Factoren beitragen, die sich besonders auf die Beschaffenheit der Arterienwandung — Bau und Widerstand — den Blutdruck und die Verhältnisse zwischen Blut, Arterien und Zustand des Herzens beziehen.

Der „hämatische Puls“ von Landois hat eine Gestaltung, die an den Aufzeichnungen meines Sphygmographen erinnert: rascher Fall, Dicrotismus, ausgesprochene elastische Wellen.

Aus der Vergleichung der verschiedenen Aufzeichnungen erhellt noch, dass der Punkt der Entstehung der dicrotischen Welle auf der herabsteigenden Linie sehr verschieden sein kann, und zwar mehr oder minder nahe der Spitze je nach dem endoarteriellen Drucke. Auch diese ist eine Angabe für die Ablesung der Sphygmogramme.

Aber eine Angabe von grösster Wichtigkeit ist die Beobachtung der Schwingungen für sich selbst oder besser im Verhältniss auf den minimalen endoarteriellen Druck und auf den auf die Arterie (Radialis) ausgeübten; natürlich wird dieses Studium einen höheren Werth haben, wenn man über genauere Mittel zur Messung des Minimaldruckes wird verfügen können.

In einigen Hunderten von Aufzeichnungen vermochte ich zu beobachten, dass in der Gestaltung des Pulses bei den verschiedenen Herz- und Arterienkrankheiten grosse Unterschiede bestehen; ich muss aber noch hinzufügen, dass ich noch nicht im Stande bin, typische Aufzeichnungen für die verschiedenen Krankheiten zu liefern. Nur langjährige Versuche über eine weitläufige klinische Casuistik, gestützt auf anatomisch-pathologischen Befunden, werden in der Zukunft gestatten, typische Aufzeichnungen durchzuführen. Nur für die Aorteninsufficienz finde ich den in den Curven 3, 4, 5 dargestellten Befund fast constant: ausgedehnte Schwingungen, Schnelligkeit, ausgesprochenes Fallen der herabsteigenden Linie; auch dabei aber muss ich bemerken, dass eine solche für die Aorteninsufficienz constante Thatsache manchmal auch

bei anderen Krankheiten mit grossem Unterschied zwischen maximalem und minimalem Druck verwendet werden kann. Aber das beobachtet man auch betreffs der Pulsschnelligkeit bei Anwendung anderer Sphygmographen. Ich hüte mich, typische pathologische Aufzeichnungen zu geben, da ich nicht im Stande bin, einen Typus der Normalaufzeichnung darzustellen. Es genügen sehr geringe Differenzen in der Beschaffenheit und in der Reactionsfähigkeit der arteriellen Wandung, dann in dem maximalen Druck sowie in dem minimalen, um eine bedeutende Veränderung in der Gestalt der Aufzeichnung hervorzubringen.

Dies Alles beweist einerseits die grosse Empfindlichkeit des Apparates, andererseits aber veranlasst es mich zu der Behauptung, dass man nicht einen einzigen Typus von Normalpuls feststellen kann, sondern verschiedene Typen. Diese Typen liefern uns an und für sich schon gute Belehrungen, aber sie führen uns zu einer genauen Deutung nur dann, wenn sie in Beziehung mit den anderen Verhältnissen des Patienten beobachtet werden, besonders in Beziehung auf den endoarteriellen Druck.

Es würde zu weit führen, wenn ich nun über andere Angaben sprechen wollte, die man bei der Deutung der mit meinem Apparate erhaltenen Sphygmogramme zu beachten hat. Zu diesem Zwecke müsste ich zahlreiche Aufzeichnungen abschreiben und deren Beweis durch Vergleichung darlegen; ich glaube, dass nur die Zusammenwirkung verschiedener Nachforscher zu endgültigen Schlussfolgerungen wird führen können; indessen bin ich überzeugt, dass die Sphygmographie und deren Angaben und Folgerungen, bisher als maassgebend gehalten, einer eingehenden Prüfung bedürfen. In dieser Hinsicht werde ich meine Studien fortsetzen und hoffe, dass mir Andere bei der Forschung und oft sehr schwierigen Deutung behülflich sein wollen; ich rechne überhaupt auf diejenigen, die in Folge specieller Umstände zahlreichere Fälle von Krankheiten des circulatorischen Systems zur Verfügung haben als ich.

Bisher kann ich nur Folgendes behaupten:

1. Die Sphygmogramme, seien sie mit jedem beliebigen Apparate ausgeführt, haben keinen Werth, wenn der auf die Arterie ausgeübte Druck nicht bezeichnet wird.
2. Ein einzelnes Sphygmogramm hat einen geringen Werth; es gilt nur die Reihe der Sphygmogramme, die bei verschiedenem Quecksilberdruck aufgenommen sind.
3. Auch die Reihenfolge der Sphygmogramme würde einen geringen Werth haben, wenn sie an und für sich beobachtet würde und nicht in Beziehung auf den klinischen Zustand des Versuchsindividuums, besonders im Betreff des maximalen und minimalen Druckes.
4. Es ist nicht ein einziger Typus von Sphygmogramm maassgebend, sondern eine Reihe von Normaltypen, deren Verschiedenheiten mit der Spannung und dem Reactionsvermögen der Arterien in besonderer Beziehung stehen.
5. Einige Reihen von sehr verschiedenen Sphygmogrammen können doch Aufzeichnungen enthalten, die untereinander ähnlich sind. Solche Aehnlichkeit bemerkt man oft in annähernder Entsprechung mit dem minimalen Druck.



6. Der Dicrotismus und die verschiedenen elastischen Wellen verhalten sich in ungleicher Weise bei den verschiedenen Individuen; sie stehen wesentlich mit dem Zustande des Kreislaufes in Beziehung.
7. Dicrotismen, die unter verschiedenem auf die Arterie ausgeübten Druck entstehen, sind dazu geeignet, uns einen Begriff des minimalen Druckes zu geben.
8. Bei der Deutung der Sphygmogramme muss man auch des Momentes Rechnung tragen, wo durch die Zusammenpressung der Arterie die niedergeschriebene Pulsbewegung verschwindet und damit auch der niederwärts der gepressten Stelle betastete Puls.

Pavia, 15. Mai 1912.



XXXIII.

Aus der III. med. Klinik der k. k. Univ. Wien (Vorst.: Prof. Ortner).

Zur Frage des Adams-Stokes'schen Symptomencomplexes.

Von

Dr. **Erich Stoerk**,
Assistent der Klinik.

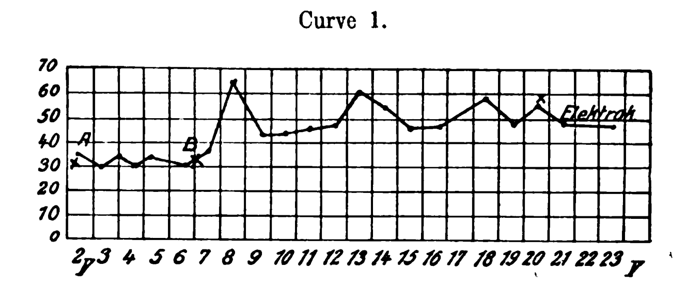
(Mit 14 Curven im Text.)

Im Folgenden seien zwei Fälle mitgetheilt, deren Veröffentlichung dadurch gerechtfertigt erscheint, dass die Zahl der sowohl klinisch als anatomisch untersuchten Fälle von Adams-Stokes'schem Symptomencomplex noch nicht gross ist, und jeder der beiden Fälle Eigenthümlichkeiten darbietet, die vielleicht zur Klärung einschlägiger Fragen beitragen können. Die hier zu besprechenden Fälle entstammen einer Serie von Beobachtungen, die in Gemeinschaft mit Dr. Julius Schütz ursprünglich unter einem bestimmten Gesichtswinkel verfolgt wurden und demnächst in extenso veröffentlicht werden sollen.

1. Fall. Leopold J., 67 jähriger Drechsler. Aus der Anamnese ist zu erwähnen: Patient war im Uebrigen stets gesund, bemerkte jedoch seit ca. 30 Jahren bei schneller Bewegung (namentlich beim Laufen) vorübergehend starkes Herzklopfen. Seiner Arbeit konnte er jedoch ohne Beschwerden nachgehen. Niemals Athemnoth. Aus vollem Wohlbefinden stellten sich am 4. April 1910 nach dem Mittagessen plötzlich Parästhesien der linken Körperhälfte ein. Nach wenigen Secunden stürzte er bewusstlos vom Sessel und soll $1^1/_2$ Stunden in dieser Ohnmacht gelegen haben. Dann erbrach er dreimal und fühlte sich nachher wieder völlig wohl. Während der folgenden acht Tage konnte er seinem Beruf wieder nachgehen; aber etwa eine Woche nach dem ersten Anfall stürzte er ein zweites Mal unter Schwindelgefühl zusammen. Er erholte sich rasch wieder. Seitdem besteht ein, mehr bei Bewegung als bei Ruhe auftretendes Druckgefühl in der Magengegend, von wo der Druck in den Thorax ausstrahlt. Patient hatte zur Zeit seiner ersten Spitalaufnahme (2. Mai 1910) geringgradige Athembeschwerden, jedoch ohne Angstgefühl, und schilderte eigenthümliche Sensationen „als ob er umfallen müsste, wenn er sich nicht von Zeit zu Zeit auf einige Minuten niedersetzen würde". Drehschwindel besteht nicht; Lues und Potus negirt. Nikotin in früheren Jahren reichlich. Aus dem Status praesens sei bloss der

Befund am Herzen und an den Gefässen wiedergegeben: Temporalarterien leicht geschlängelt, Radialarterien beiderseits gleich, hart, deutlich geschlängelt; Puls voll, kräftig, hebend, stark gespannt, rhythmisch, äqual, abnorm langsam, mit dem Herzspitzenstoss übereinstimmend (30 bis 38 Schläge pro Minute). An den Halsvenen zeigt sich ein — nicht immer deutlicher — aber vom Herzspitzenstoss unabhängiger Venenpuls, der etwa doppelt so viel Erhebungen zeigt wie der Radialpuls. Geringe Pulsation im II. Intercostalraum rechts, dem Radialpuls synchron. Der Herzspitzenstoss ist als diffuse Erschütterung undeutlich im V. Intercostalraum, in der Mammillarlinie etwa dreifingerkuppenbreit fühlbar. Die Herzdämpfung reicht (soweit das bestehende hochgradige Emphysem Grenzenbestimmungen zulässt) von hier nach rechts bis über die Mitte des Sternums. Die Herzbasis findet sich verbreitert an der dritten Rippe. — Auscultation: Ueber allen Ostien ist ein systolisches Geräusch zu hören. Im Verlauf der Beobachtung lässt sich später ein als accidentell angesehenes systolisches Mitralgeräusch vom systolischen Aortengeräusch differenziren. Der zweite Pulmonalton war nie accentuirt. Allgemeine Körperdecke trocken, atrophisch (wie dies bei Arteriosklerose häufig zu bemerken ist). Sichtbare Schleimhäute blass-cyanotisch, ectatische Venen an den Wangen und der Nase, geringgradiges Oedem der Kreuzgegend. Tonometer (Gaertner) 120 mm. Der Patient erhielt zuerst einige Tage Coffein (Cof. natr.-salicyl. 0,6 auf 180 pro die); nachdem sich aber die Pulsfrequenz sowie der Gesammtzustand dadurch nicht im mindesten beeinflussen liess, wurde zu einer regelmässigen Camphermedication übergegangen (Ol. camph. 0,2, subcutan dreimal täglich). Die nachfolgende Curve zeigt das Verhalten des Pulses.

Curve 1.



Im Zeitraum zwischen A und B wurde Coffein, von da ab, bis zur Entlassung des Patienten am 23. Mai, Campher in der angegebenen Weise verabreicht. Zu einem Atropinversuch und weiterer Beobachtung liess Patient es nicht mehr kommen, da er sich vollkommen wohl fühlte und sich nicht mehr in der Klinik halten liess. Die gänzliche Wirkungslosigkeit des Coffeins hatte übrigens gezeigt, dass die Erregung der Acceleransendigungen keinen Effect hatte, während andererseits der Campher nachweislich im Stande war, die bestehende Leitungshemmung zu beheben. — Auf welche Weise die Camphereinwirkung zu erklären sein könnte, möchte ich an dieser Stelle nicht discutiren; es sei nur darauf hingewiesen, dass gewichtige Einwände gegen die ältere Auffassung einer directen Einwirkung des Camphers auf den Herzmuskel erhoben worden

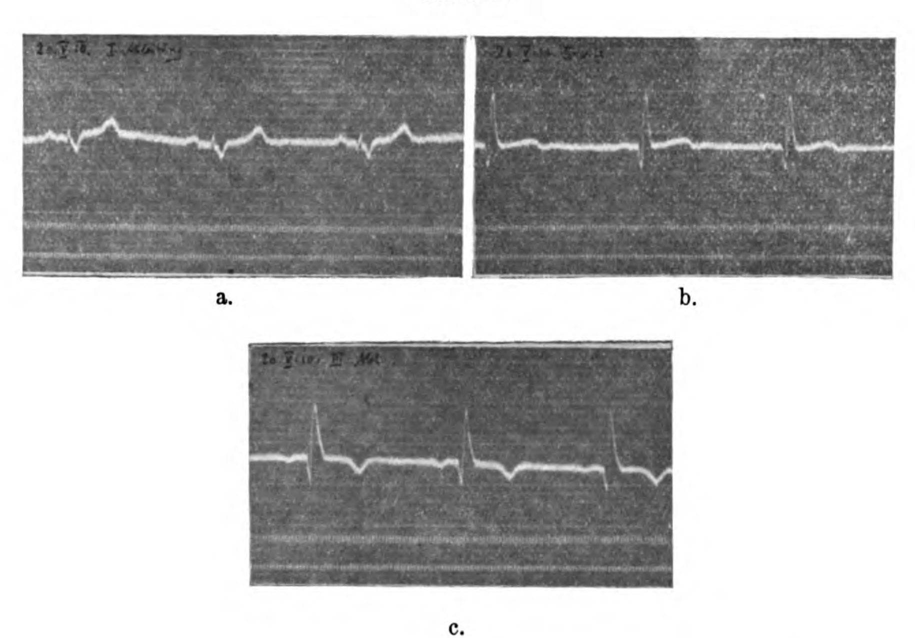


sind [Winterberg[1]) u. A.] und eine extracardiale, ausschliesslich neurogene Wirkung des Camphers sichergestellt erscheint.

Dass zu jener Zeit, als der Patient unter Campherwirkung stand, die Reizleitung vom Vorhof zum Ventrikel intact war, beweist das am 20. Mai aufgenommene Elektrocardiogramm [vgl. Curve 2[2])]. Wir sehen hier Vorhofs- und Ventrikelschläge in regelmässiger Folge. Auffallend ist nur die geringe Pulsfrequenz; im Uebrigen bietet aber das Elektrocardiogramm zu dieser Zeit nichts Besonderes dar. Eine Reizleitungsstörung ist auf Grund dieser Curven mit Sicherheit auszuschliessen.

Die ziemlich unvermittelte Entlassung des Patienten, der — wie schon betont — unbedingt wieder nach Hause entlassen werden wollte, so wie er sich unter Campherwirkung wohler fühlte, machte es unmöglich, zu jener Zeit eine zweite elektrographische Aufnahme zu machen, die — ohne Campherwirkung — bei seiner habituellen Pulszahl (von

Curve 2.



a. b.

c.

etwa 30) voraussichtlich ebenso Dissociation gezeigt hätte, wie bei der später zu erwähnenden Aufnahme. Essentiell hatte sich ja während der ganzen Beobachtungsdauer an dem Krankheitsbilde nichts geändert.

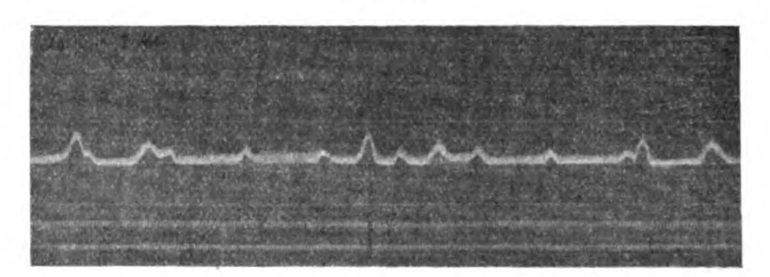
Einen Monat lang (23. Mai bis 20. Juni) fühlte sich Patient zu Hause vollkommen wohl und konnte auch leichte Arbeit verrichten. Nun folgten aber in etwa achttägigen Intervallen (nach seiner Angabe) neuerlich fünf Ohnmachtsanfälle, die den Patienten schliesslich veranlassten, am 1. Sep-

1) H. Winterberg, Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd. 94, und Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. 1906. Bd. 3.

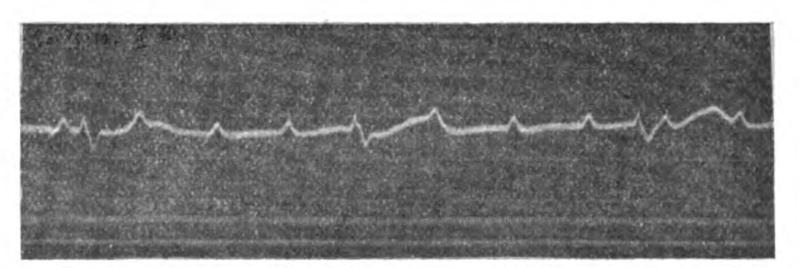
2) Herr Prof. Dr. Rothberger hatte die Güte, sämmtliche Elektrocardiogramme — von Herzkranken und Herzgesunden unserer Klinik — im experimentell-pathologischen Institut des Herrn Hofrath Paltauf aufzunehmen. Ich danke ihm auch an dieser Stelle verbindlichst für die aufgewendete grosse Mühe und Geduld, sowie für seine so werthvolle Unterstützung bei der Interpretation sämmtlicher Curven.

tember neuerlich die Klinik aufzusuchen, obwohl in der Zeit zwischen den Anfällen sowie nach dem letzten Anfall am 30. August der Allgemeinzustand ein ziemlich guter war. Patient fühlte sich subjectiv normal, bis auf die Folgen geringfügiger Schädelverletzungen (nach einem Sturz in einem derartigen Anfall) und einen gewissen diffusen „Kopfdruck". Bei seiner jetzigen Spitalaufnahme betrug die Pulszahl wiederum 30. In den ersten Tagen des Monats September häuften sich nun An-

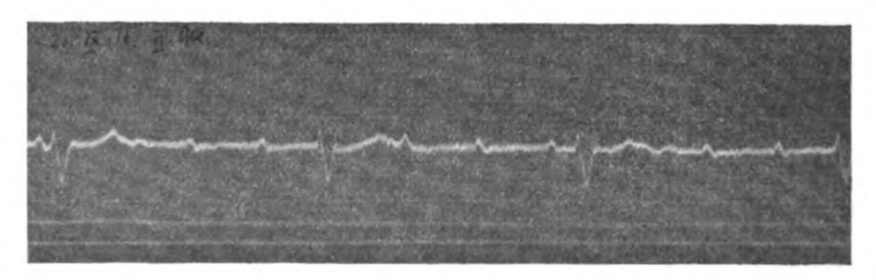
Curve 3.



a.



b.

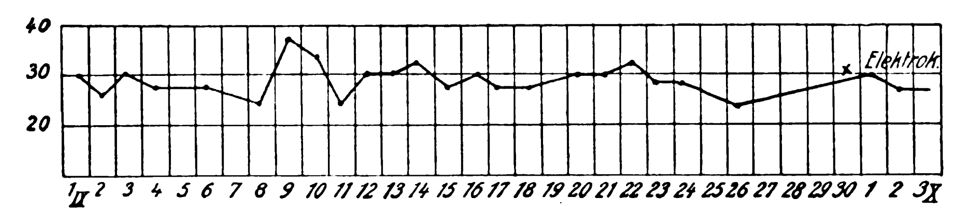


c.

fälle, wie sie Patient schon vor der ersten Spitalaufnahme angegeben hatte, und die wir nunmehr zum ersten Male selbst zu beobachten Gelegenheit hatten: Patient sinkt im Bette zurück, klagt über Schwindel und Athemnoth und verliert während einiger Secunden das Bewusstsein. Die Pulsfrequenz ändert sich während dieser Anfälle nicht. Der Patient giebt an, dass er vor und während der Anfälle ein pulsirendes Klopfen im Kopfe verspüre und gleichzeitig ein rhythmisches blitzartiges Aufleuchten in den Augen bemerke. (Ophthalmoskopisch findet sich ein Glaukom). Zwei Gramm Campher

pro die bleiben wirkungslos, ebenso alle anderen Herzmittel. Es werden nunmehr bloss solatii causa Jodnatrium 1 : 150, sowie eine Kühlkappe gegen den Kopfdruck und Hypnotica gegen die bestehende Schlaflosigkeit angewendet. Am 20. September ermöglicht es der gebesserte Zustand des Patienten, neuerlich ein Elektrocardiogramm aufzunehmen, welches nunmehr folgendes Bild darbietet (vgl. Curve 3). Wir sehen hier gegenüber der ersten Aufnahme völlig veränderte Verhältnise, von einer regelmässigen Aufeinanderfolge von Atrium- und Ventrikelschlägen ist nichts mehr wahrzunehmen. Die vollkommene Automatie der Kammer kennzeichnet sich — vielleicht am augenfälligsten bei der zweiten Ableitung — in einer gänzlich selbständigen Rhythmik der beiden Herzabschnitte, die es mit sich bringt, dass (beispielsweise in dem reproducirten Theil der Curve 3b die Vorhofzacke einmal in, einmal vor und einmal hinter die Nachschwankung des Ventrikels fällt. Es zeigt sich hier also eine vollständige Dissociation zwischen Vorhofs- und Kammeraction. Es kommen etwa 3—4 Vorhofscontractionen auf eine Ventrikelsystole. Schliesslich möge noch darauf hingewiesen werden, dass das Kammer-Elektrocardiogramm zur Zeit der Dissociation auch eine gänzlich andere Form aufweist als bei der ersten Aufnahme. Das Verhalten des Pulses während dieses zweiten Spitalaufenthaltes sei durch die folgende Curve gekennzeichnet.


Curve 4.



Am 3. October zeigt Patient Vormittags plötzlich epileptiforme Krämpfe, Athemstillstand, allgemeine Cyanose. Exitus.

Aus dem Obductionsbefund (Prof. O. Stoerk) sei erwähnt: „. . . . Pachymeningitis haemorrhagica der linken Seite älteren Bestandes mit Blutungsnachschüben und entsprechender Compression der Hirnoberfläche linkerseits. Emphysema pulmonum, ausgeprägtes Fettherz, insbesondere rechterseits. Geringe Aortensklerose mit Betheiligung der Coronargefässe, ausgeprägte Stauungsinduration der Parenchyme . . . ." Der Vorstand des Pathologisch-anatomischen Instituts, Herr Hofrath Weichselbaum, hatte die Liebenswürdigkeit, mir das Herz dieses Falles zur histologischen Untersuchung zu überlassen, wofür ich auch hier nochmals ergebenst danke.

Das Herz wurde zwecks Herstellung von Serienschnitten in toto conservirt und gehärtet, das Ventrikelseptum prismatisch herausgeschnitten, in Celloidin eingebettet und in 15 μ dicke Schnitte zerlegt. Jeder zehnte Schnitt wurde nach van Gieson's Methode gefärbt und bezüglich des Verhaltens des Atrioventricularbündels genau durchmustert.

Der histologische Befund am Atrioventricularbündel schien zu meiner grössten Ueberraschung bei der ersten Durchsicht nichts Abnormes auf-

zuweisen. Ich konnte keinerlei Continuitätsunterbrechung im Bündelverlauf finden. Es zeigten sich bloss Veränderungen zwischen den Bündelfasern und an ihrer Bindegewebsscheide, die ich, angesichts meiner geringen persönlichen Erfahrung über diesen Gegenstand, nicht wagte, als Erklärungsursache für das klinische Bild anzusprechen. Herr Professor J. G. Mönckeberg (Giessen) hatte die ausserordentliche Liebenswürdigkeit, über meine Bitte die Präparate sowie meinen Befund durchzusehen. (Ich möchte nicht verfehlen, ihm auch an dieser Stelle noch ganz besonders zu danken.)

Der durch Prof. Mönckeberg nunmehr sichergestellte und erweiterte Befund lautet: „In den ersten 350 Schnitten der Serie ist vom Atrioventricularsystem noch nichts getroffen. Der 360. Schnitt, in dem zuerst specifische Muskelfasern nachzuweisen sind, zeigt im hinteren Abschnitt Vorhofsmusculatur, die rechts von dem erheblich fibrös verdickten und vascularisirten Endocard des rechten Vorhofs, links von der Bindegewebsmasse des „central fibrous body" begrenzt wird. Letztere geht nach vornhin in das den mittleren Theil des Schnittes bildende Septum membranaceum über, von dem nach rechts das mediale Tricuspidalsegel abgeht, und in dem die obersten Fasern des musculären Ventrikelseptums, eingeschlossen in derbes Bindegewebe mit kleinen Kalkablagerungen, getroffen sind. Der vordere Abschnitt des Schnittes wird eingenommen von Kammermusculatur und der breiten fibrösen subendocardialen Schicht unterhalb der rechten vorderen Aortenklappe. In letztere Schicht eingelagert, finden sich Theile vom linken Schenkel des Atrioventricularsystems.

Bereits im nächsten Schnitt (370) erscheint ein Theil des Bündelstammes im Septum membranaceum, und zwar links subendocardial neben den, gegenüber dem vorigen Schnitt, vermehrten obersten Fasern des musculären Ventrikelseptums.

Im 380. Schnitt haben sich die beiden Theile des Septums miteinander verbunden, so dass nunmehr links subendocardial Stamm und linker Schenkel des Stammes continuirlich von hinten nach vorn zu verfolgen sind. Der getroffene Abschnitt des Systems nimmt in den folgenden Schnitten an Umfang, namentlich an Breite, zu.

Im 420. Schnitt verbindet sich der hinterste Abschnitt des Stammes mit der hinten im Schnitt getroffenen Vorhofsmusculatur; gleichzeitig trennt sich am vordersten (untersten) Abschnitt des Septum membranaceum der rechte Schenkel vom linken und rückt nach rechts subendocardial.

Im folgenden Schnitt (430) tritt eine Trennung zwischen dem, in Zusammenhang mit der Vorhofsmusculatur bleibenden, hintersten Abschnitt, dem Atrioventricularknoten und dem mittleren Theile, dem Stamme, ein und gleichzeitig rückt der rechte Schenkel, der an Umfang wesentlich stärker als der linke erscheint, von der rechten Endocardfläche ab, wobei Myocardfasern zwischen ihm und dem Endocard auftreten, so dass er nunmehr eine intramusculäre Lage gewinnt. Der Knoten ist im hintersten Theile der Schnitte bis zum 490. Schnitt noch nachzuweisen, dann verschwindet er und bald darauf auch die Vorhofsmusculatur in der Serie. Die Fasern des Stammes, resp. die des linken Schenkels, biegen allmählich nach unten um, so dass mehr und mehr Querschnitte von ihnen links vorn, subendocardial zu finden sind. Der Umfang des rechten Schenkels nimmt schnell ab, sein Querschnitt rückt langsam immer weiter nach vorne, um schliesslich im 870. Schnitt aus der Serie zu verschwinden. Portionen vom linken Schenkel lassen sich abwärts bis zum letzten (2400.) Schnitt der Serie verfolgen.

Erscheint demnach das Atrioventricularsystem hinsichtlich seines Auftretens und seines Verlaufes in der Serie durchaus normal, so deckt die Untersuchung der feineren histologischen Structur des Systems schwerwiegende Veränderungen auf:

Zunächst fällt auf, dass der oberste Abschnitt des Systems ausserordentlich gestreckt verläuft. Die Streckung ist eine so hochgradige, dass nicht nur die Fasern des



ganzen Stammes, sondern auch die des vorderen (Kammer-) Abschnittes des Knotens bei der gewählten Schnittrichtung parallel verlaufen und durchwegs längs getroffen sind. Das hängt offenbar damit zusammen, dass das System an der deutlich nachweisbaren Hypertrophie des Myocards nicht theilgenommen hat und daher bei dem durch die Hypertrophie bedingten Auseinanderrücken seiner Insertionspunkte (im Vorhofmyocard einerseits, im Kammermyocard andererseits) eine Dehnung erfahren musste. Weiter ist zu konstatiren, dass die mit und zwischen den specifischen Fasern verlaufenden Blutcapillaren überall prall mit rothen Blutkörperchen gefüllt sind — eine Erscheinung, die zweifellos mit den, im übrigen Körper nachgewiesenen Stauungserscheinungen (vgl. Sectionsprotokoll) gleichzusetzen ist. Mit der Dehnung in Zusammenhang zu bringen ist ferner der überall in den einzelnen Abschnitten, aber in verschiedenem Grade nachzuweisende, abnorme Bindegewebsreichthum des Systems. Am Stamm, an der Theilungstelle, am rechten Schenkel und streckenweise auch am linken Schenkel, fehlt die lockere, von Lymphbahnen durchsetzte, Einscheidung des Systems, die sogenannte Bursa, vollständig. Sie ist ersetzt durch ein ausserordentlich derbfaseriges und kernarmes straffes Bindegewebe, das am Stamm stellenweise Kalkeinlagerungen aufweist und nirgends Fettgewebe gebildet hat. Das Fehlen von letzterem ist (namentlich an der Theilungsstelle) um so auffallender, als es sich makroskopisch um ein Cor adiposum (vgl. Sectionsprotokoll) gehandelt hat. Die Entwicklung eines derben, stellenweise hyalinen Bindegewebes beschränkt sich aber nicht auf die unmittelbare Umgebung der genannten Systemabschnitte; man findet vielmehr im ganzen Knoten, im Stamm, an der Theilungsstelle und namentlich im rechten Schenkel auch zwischen den einzelnen specifischen Elementen reichliches Bindegewebe von genau gleicher Beschaffenheit. Im Stamm und vor allen Dingen im ganzen rechten Schenkel (soweit er sich in der Serie getroffen findet) sind die einzelnen Fasern mehr oder weniger stark durch diese Bindegewebsmassen auseinandergedrängt, so dass sie wie von breiten bindegewebigen Mänteln umscheidet erscheinen. Die Bindegewebsentwicklung innerhalb des rechten Schenkels ist eine so hochgradige, dass der Schenkelquerschnitt bei der angewandten Färbung (van Gieson) schon mit blossem Auge als kleiner rother Fleck von seinem Auftreten bis zu seinem Verschwinden in der Serie zu verfolgen ist. Bei Betrachtung unter dem Mikroskop erscheint der Querschnitt als derbfaseriges, kernarmes Bindegewebe, in das unregelmässig eingestreut ganz vereinzelte Querschnitte specifischer Fasern sich vorfinden. Auch die Fasern des linken Schenkels sind auf weite Strecken stark durch derbes Bindegewebe auseinandergedrängt; die linke subendocardiale Schicht erscheint in toto diffus bindegewebig verdickt; Fettgewebe lässt sich subendocardial nur ganz spärlich weiter unten an der linken Septumfläche nachweisen.

Die Frage, ob die starke Bindegewebsentwicklung im Atrioventricularsystem zu atrophischen Veränderungen und zum Untergang von specifischem Parenchym selbst geführt hat, lässt sich nur mit Vorbehalt beantworten. Die Fasern des Knotens und Stammes erscheinen auffallend schmal, doch braucht man hierin keine Atrophie zu erblicken, da ja eine Dehnung der Elemente, die zu einer Verschmälerung führen muss, vorgelegen hat. Namentlich im rechten Schenkel scheint eine Verminderung der Faserzahl vorzuliegen, doch lässt sich daraus nicht mit Sicherheit auf einen Untergang von Parenchym schliessen. Es sprechen aber einige Befunde für eine Schädigung der specifischen Fasern. Man findet nämlich neben Elementen, deren Structur gut erhalten ist, sowohl im Knoten als im Stamm und in den Schenkeln, andere Fasern, die das Bild des „körnig-scholligen Zerfalles“ in exquisiter Weise zeigen. Es handelt sich dabei zumeist um Fasern, die besonders dicht von derbem Bindegewebe umschlossen sind. Man darf daher wohl annehmen, dass die Bindegewebsentwicklung innerhalb des Systems zu Stoffwechselstörungen des Parenchyms geführt hat, oder dass solche ihr voraus, resp. mit ihr Hand in Hand gegangen sind und kann weiter schliessen,



dass die parenchymatösen und interstitiellen Veränderungen zusammengenommen nicht ohne Bedeutung für die Function des Systems gewesen sein dürften.

Da an den kleineren Aesten der Coronararterien, vor allen Dingen an der Arteria propria des Systems keine Veränderungen (bei van Gieson-Färbung) nachzuweisen sind, muss man die „Sklerose" („Cirrhose") des Systems, wie schon betont, auf die Dehnung und Stauung beziehen und sich vorstellen, dass im Atrioventricularsystem analoge Veränderungen wie in den übrigen Organen vorliegen („ausgeprägte Stauungsinduration der Parenchyme"). Dass eine Stauung und ihre Folgen sich besonders auffallend im Atrioventricularsystem geltend machen können, hat seinen Grund in der stets betonten ausserordentlich reichlichen Blutversorgung des Systems."

Epikritisch wäre zu diesem Falle noch zu bemerken: Eben der Umstand, dass keine vollkommene Continuitätstrennung des Atrioventricularsystems vorlag, macht es verständlich, dass während des ersten Spitalsaufenthaltes — zu einer Zeit, da vielleicht der cirrhotische Process in den Ueberleitungsfasern noch weniger vorgeschritten war — eine medicamentöse Beeinflussung der Ueberleitungsstörung möglich wurde. Während der ersten 3wöchentlichen Spitalsbeobachtung war es ja auch nicht zu einem einzigen typischen Anfall gekommen, während zur Zeit des zweiten Spitalsaufenthaltes die gehäuften Anfälle, sowie die Wirkungslosigkeit der Medication gleichsinnig für ein vorgeschrittenes Stadium der Erkrankung des Atrioventricularsystems sprechen. Als anatomisches Correlat können wir uns ungezwungen vorstellen, dass ein halbes Jahr vor dem Exitus die Bindegewebsproliferation um die Bündelfasern und zwischen denselben, sowie die schädigende Streckung der specifischen Elemente noch geringgradiger war, wie zur Zeit des zweiten Spitalsaufenthaltes.

Es erübrigt sich, an dieser Stelle auf die Discussion der einschlägigen Literatur einzugehen und es genüge der Hinweis auf die zusammenfassenden und grundlegenden Arbeiten von Mönckeberg[1]), Nagayo[2]), Pletnew[3]), Kraus und Nicolai[4]) etc. und die dort angeführte Literatur, sowie die im Zentralblatt für Herz- und Gefässkrankheiten vollständig referirten späteren Arbeiten.

Fall 2. Aus der Anamnese des Patienten Franz St. (60jähriger lediger Bautischler) sei kurz erwähnt, dass Patient behauptet, er sei bis auf einen Abdominaltyphus im 25. Lebensjahre stets gesund gewesen. Fünf Wochen vor der Spitalsaufnahme, am 3. August 1909, arbeitete Pat. noch angestrengt ohne grosse Beschwerden. Allerdings giebt er an, seit zwei Jahren an Husten zu leiden, der besonders des Nachts in quälenden Anfällen aufgetreten sein soll, aber er legte dem kein Gewicht bei. Plötzlich, am 26. Juli 1909, empfand Patient ein Schwächegefühl, Kurzathmigkeit und Bruststechen trat ein, welche Erscheinungen sich seit damals nicht verloren. Seit dieser Zeit fühlte er sich auch ernstlich

1) Mönckeberg, Untersuchungen über das Atrioventricularbündel im menschlichen Herzen. Jena 1908, S. Fischer.

2) Nagayo, Zeitschr. f. klin. Med. 1909. Bd. 67.

3) Pletnew, Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 1.

4) F. Kraus und G. Nicolai, Das Elektrocardiogramm des gesunden und kranken Menschen. Leipzig 1910, Veit & Comp.



krank, hat angeblich an Körpergewicht verloren und bemerkte vorübergehend Anschwellungen der unteren Extremitäten. Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, Schwindelgefühl oder dergl. stellt Patient in Abrede. Er giebt aber an, dass er in der letzten Zeit öfters (besonders nach schwerer Arbeit tagsüber) des Nachts plötzlich von Herzklopfen befallen werde. Etwas Potus und viel Nikotin zugegeben, Lues negirt. — Aus dem Status praesens seien wieder nur die auf das Herz und die Gefässe bezüglichen Daten hervorgehoben: Allgemeine Körperdecke blass, geringe Cyanose, Oedem an den abhängigen Partien des Thorax, an den Knöcheln und am Os sacrum. Stauungsleber, Stauungsmilz, Stauungsharn mit schwankender Eiweissmenge (bis 10 pM. nach Esbach). Der Herzspitzenstoss ist weder sicht- noch fühlbar, die Herzgrenzen, in Folge ausgedehnten linksseitigen Pleuraexsudats, nach links nicht bestimmbar. Rechts reicht die Herzdämpfung an der Herz-Lebergrenze: 3 Querfinger, an der 4. Rippe: 2 Querfinger und an der 3. Rippe: $1^1/_2$ Querfinger über den rechten Sternalrand hinaus. Auscultatorisch hört man in der Spitzengegend ein kurzes systolisches Geräusch und einen dumpfen zweiten Ton. 2. Pulmonalton accentuirt. Auffallende Bradycardie (28—30 Ventrikelsystolen pro Minute). Ueber der Aorta: Systolisches Geräusch nicht vom gleichen Toncharakter wie über der Herzspitze, sondern mehr schabend, und paukender 2. Ton. In jugulo: Bei tiefstem Eindrücken Pulsation eben palpabel. Carotiden: eng, Wand derb, aber nicht ausgesprochen sklerotisch, wenig geschlängelt. Pulswelle mittelhoch, nicht schnellend, rhythmisch, äqual. Femoralarterien: rigid, Puls hebend. Arteriae pediaeae: stark pulsirend. Die Jugularvenen zeigen — besonders in den Nachmittags- und Abendstunden — meist positive Pulsation, in einem Rhythmus, der ungefähr der doppelten Zahl der Radialpulse und Herzsystolen entspricht. Der Blutdruck schwankt, an den Mittelfingern gemessen, zwischen 130 und 200 mm (Tonometer Gaertner). Im Röntgenbild zeigt sich eine deutliche Verbreiterung der Aorta. Genauere Befunde konnten — insbesondere betreffs der Pulsation der Atrien und Ventrikel — wegen des bestehenden Schattens im Bereich der linken Thoraxhälfte (alte Schwarte und frisches Exudat) vor dem Röntgenschirm nicht erhoben werden. Im Decursus findet sich die Angabe, dass bei der geringsten körperlichen Bewegung Athemnoth und Herzbeklemmungen eintraten. Ausserdem auch in Ruhe wiederholt Fälle von Dyspnoe, gelegentliche Andeutung von Cheyne-Stokes'schem Athmungstypus. Herzmittel blieben erfolglos (Coffein, Strophantus, Kampher, Digitalis). Am 22. September wurde 0,001 Atropin injicirt. Der Puls stieg nicht über 32 pro Minute. Am 24. September wird der Atropinversuch wiederholt; auch diesmal steigt die Frequenz nicht über 37 pro Minute. Das Elektrocardiogramm (vgl. Curve 5), das ich wieder der Güte des Herrn Professor Rothberger verdanke, zeigt vollkommene Dissociation der Vorhöfe und Ventrikel.

Die sichtlich langen Ventrikelpausen sind durch mehrere Vorhofszacken unterbrochen, meist sind es deren zwei. Als bemerkenswerthester Befund bei diesem Falle sei aber noch erwähnt, dass das Elektrocardiogramm nach Arbeitsleistung (bestehend in 15 Kniebeugen) gewisse Erscheinungen aufwies, die aus folgender Zusammenstellung hervorgehen.



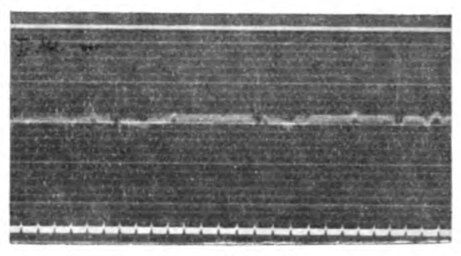
Es zeigt sich vor der Arbeitsleistung:

Bei Ableitung I:	Vorhofsfrequenz von 60,	Ventrikelfrequenz	....	von 35,3
„ „ II:	„ „ 55—57,	„	durchschnittl.	„ 35,3
„ „ III:	„ „ 55—58,	„	....	„ 35,3

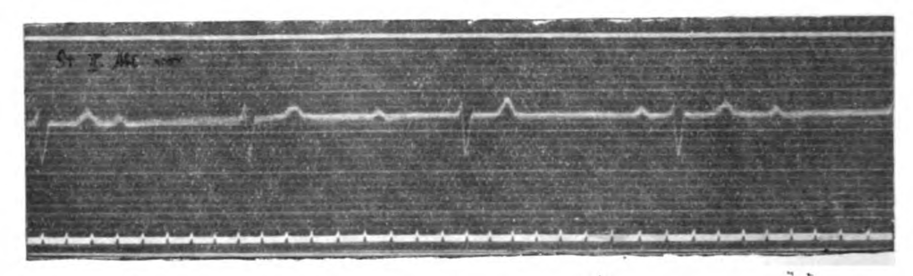
Nach der Ausführung von 15 Kniebeugen (die Ableitungen wurden aus technischen Gründen in umgekehrter Reihenfolge aufgenommen):

Bei Ableitung III:	Vorhofsfrequenz von 77,	Ventrikelfrequenz	....	von 33,3
„ „ II:	„ ca. 73,	„	durchschnittl.	„ 31,6
„ „ I:	„ 67,	„	„	„ 31,6
Gegen Schluss der Aufnahme	67,	„	....	„ 26,5

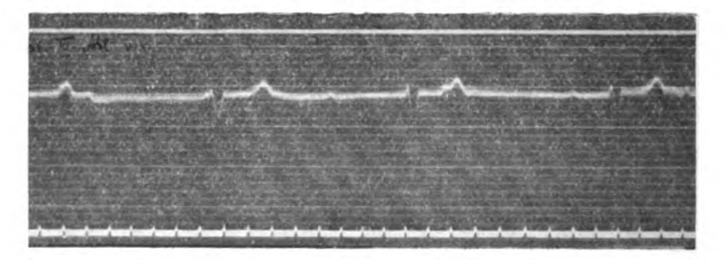
Curve 5.



a.



b.



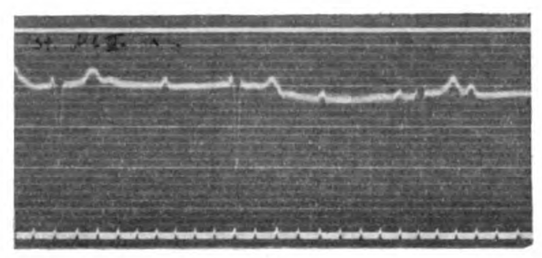
c.

Bei Ableitung II wurden zunächst 5 Ventrikelsystolen vom Typus derjenigen, die während der Ableitung III zu sehen waren, beobachtet, dann fällt die Ventrikelfrequenz auf 25. Es treten nunmehr (jedoch erst nach Abfall der Vorhofscontractionen von 77 auf etwa 70!) Extrasystolen auf, und zwar zunächst die in Curve 6b sichtbare Exstrasystole der Indifferenzzone oder Grenzlinie [vgl. Kraus und Nicolai l. c., und Nicolai und Rehfisch[1])], dann eine linksseitige, hierauf eine

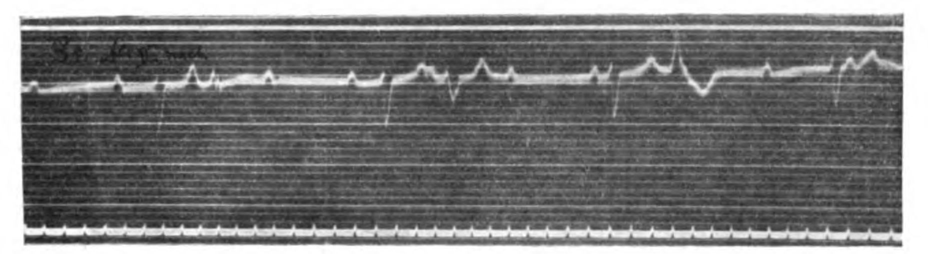
1) Ueber das Elektrocardiogramm des Hundeherzens bei Reizung des linken und rechten Ventrikels. Sitzungsber. der physiolog. Ges. Berlin, und Zentralbl. f. Physiol. Bd. XXII. No. 2.

rechtsseitige. Im weiteren Verlauf wechseln linksseitige und rechtsseitige Extrasystolen noch miteinander — aus äusseren Gründen erschien die Reproduction der gesammten sehr langen Curve unthunlich. — Zur Zeit der ersten Ableitung, die — wie erwähnt — zum Schluss aufgenommen wurde, etablirte sich eine continuirliche Bigeminie mit typischer linksseitiger Extrasystole. Diese hörte nach einiger Zeit plötzlich auf und machte endlich dem Zustand Platz, wie er vor der Arbeitsleistung bestanden hatte. Die Vorhofsfrequenz ist nach der Arbeitsleistung um ein Beträchtliches gestiegen (vgl. auch Kraus' und Nicolai's Befunde, l. c.) und geht erst nach einiger Zeit allmählich zur Norm von etwa 60 zurück. — Es zeigt sich also,

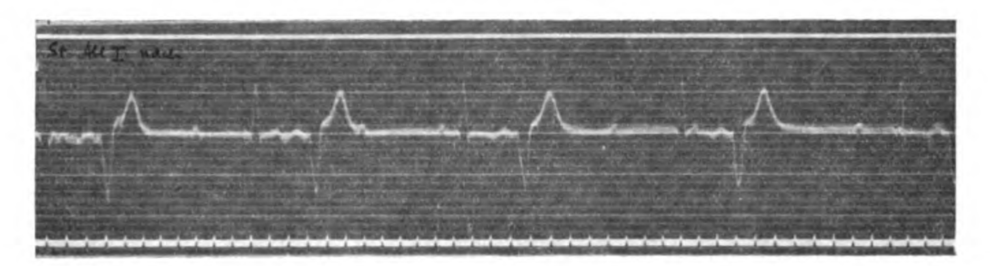
Curve 6.



a.



b.



c.

dass, wenigstens in diesem Falle, die lange nach der Arbeitsleistung auftretenden Extrasystolen keineswegs teleologisch als Compensationsversuch des Herzens aufzufassen sind, da sie ja erstens nicht in der Zeit der relativ grössten Vorhofsbeschleunigung auftreten, in der etwa an eine Zweckmässigkeit zu denken wäre, und zweitens da sie unmittelbar nach den normalen Ventrikelschlägen folgen, also wahrscheinlich kaum ein Schlagvolumen fördern.

Der Herzbefund änderte sich während des ganzen Spitalsaufenthaltes nicht wesentlich. Die in schnellerem Rhythmus als die Aorta pulsirenden Halsvenen waren in wechselnder Deutlichkeit fast stets zu beobachten. Das aufgenommene Cardiophlebogramm, welches bloss eine Bestätigung

der Befunde am Elektrocardiogramm brachte, ist leider abhanden gekommen. Es hatten sich während der 10monatlichen Beobachtungsdauer des Patienten niemals andere als ganz rudimentäre Anfälle von Adams-Stokes'schem Symptomencomplex, etwa im Sinne von Huchard's „formes frustes" gezeigt, und zwar plötzlich einsetzende Athemnoth, Herzklopfen, Beklemmungen etc., Erscheinungen, die angesichts des ausgedehnten tuberculösen Pleuraexsudats, welches mehrmals punktirt werden musste, sowie eines vorübergehenden Lungenödems, das klinische Bild umso weniger charakteristisch erscheinen liessen. Bei fast unveränderter Bradycardie und unter allmählich zunehmenden Erscheinungen der Herzmuskelinsufficienz starb Patient am 21. Juni 1910. — Der Obductionsbefund (Prof. O. Stoerk) lautete: „Atheroskerose der Aorta, der Coronararterien und der peripheren Gefässe. Myomalacie der vorderen Wand des rechten Ventrikels mit mehrfacher Ruptur und frischem Herzbeutelhämatom. Obsolete Tuberculose der Lungenspitzen, käsige Tuberculose der Bronchiallymphdrüsen, punctiforme Pigmentation des Cavum Douglasii. Pleuritis adhaesiva sinistra, Tractionsdivertikel des Oesophagus . . . . . Atherosklerotische Schrumpfnieren mit linksseitiger Herzhypertrophie, Stauungsinduration der Leber, Milz und Nieren, gastro-intestinale Stauung."

Das Herz wurde zum Zwecke der histologischen Untersuchung in toto gehärtet. Der makroskopische Befund vom gehärteten Herzen lautet: „Verlötung der beiden vorderen Aortenklappen mit entsprechender Aortenstenose, leichte Verdickungen der Mitralklappen, umschriebene Endocardverdickungen im Conus arteriosus. Sklerose der Coronargefässverzweigungen, mehrfache Schwielenbildungen am Herzfleisch des linken Ventrikels und vielfache Endocardverdickungen im linken Ventrikel." Der Güte des Herrn Hofrat Weichselbaum verdanke ich die Ueberlassung auch dieses anatomischen Präparates.

Beim Herausschneiden des zu untersuchenden Stückes ergaben sich von vornherein technische Schwierigkeiten, da ausgedehnte, am Septum befindliche Schwielen (theilweise mit Kalkeinlagerungen) die topographischen Verhältnisse des Bündels voraussichtlich beeinflussen mussten. Die histologische Untersuchung der Serien erwies auch thatsächlich, dass wichtige Abschnitte des Atrioventricularsystems nicht in den Bereich des entnommenen Stückes mit einbezogen waren, so dass über die mikroskopischen Verhältnisse des Bündels in diesem nicht erschöpfend berichtet werden kann. (Auch die Serien dieses Falles hat Herr Professor Mönckeberg die grosse Güte gehabt, einer Durchsicht zu unterziehen.)

Aber angesichts der makroskopisch und mikroskopisch nachweisbaren zahlreichen Schwielen und Kalkherde in der Umgebung des Bündelverlaufes scheint die Annahme berechtigt, dass die die klinischen Erscheinungen bedingende Continuitätsunterbrechung zwischen Knoten und Vorhofsmusculatur, resp. im Knoten selbst vorgelegen haben muss. Im Uebrigen erscheint der Mangel eines exacten Nachweises einer solchen Continuitätsunterbrechung in diesem Falle nicht allzu bedauerlich, da die klinischen Erscheinungen in diesem Falle eindeutig waren und übrigens der Zusammenhang zwischen Dissociation und anatomischer Läsion des Atrioventricularsystems einer neuerlichen Stütze eigentlich nicht mehr bedarf.

XXXIV.

Aus dem Institut für die medicinische Chemie (Vorstand: Prof. Dr. Badzynski) und aus der medicinischen Klinik (Vorstand: Prof. Dr. Gluzinski) der Universität in Lemberg.

Warum vergrössert Atophan die Ausscheidung der Harnsäure?

Von

Dr. **Witold Skórczewski.**

Unter den Arzneimitteln, die in der letzten Zeit bei der Gicht angewendet werden, erfreut sich Atophan einer grossen Beliebtheit, seiner eigenthümlichen Eigenschaft wegen, eine eminente Vergrösserung der Harnsäureausfuhr herbeizuführen.

Da ich seit einigen Monaten die Wirkung des Atophans auf den menschlichen Stoffwechsel studirte und die Ergebnisse der Arbeit gemeinsam mit Herrn Dr. Sohn in den Zeitschriften publicirte, wo wir auf einige Thatsachen hingewiesen haben, welche den jetzt herrschenden Klärungsversuchen der Wirkung des Atophans widersprechen, sehe ich mich zu der Publication meiner Anschauungen in dieser Hinsicht gezwungen.

Abgesehen von der Arbeit von E. Starkenstein, welcher bei Hunden und Kaninchen nach Atophandarreichung eine Verminderung der Allantoinausscheidung bemerkte und auf eine Oxydationsstörung des Organismus hinweisen wollte, stimmen alle sich mit Atophan Beschäftigende mit den Anschauungen Prof. Weintraud's überein, welcher dem Atophan specifische, die Harnsäure eliminirende, Eigenschaften zuschreibt. Zunächst möchte diese Anschauung etwas bizarr aussehen, weil wir bis jetzt keine Pharmacologa kennen, welche analoge Eigenschaften besitzen, dann auch, weil die Eliminationstheorie keine positive Versuche unterstützen; noch wissen wir nicht, ob beim Gesunden ein zu eventueller Ausscheidung kommender Vorrath der Harnsäure existirt, jedoch klärt die Eliminationstheorie sehr schön die Ausscheidungscurve der Harnsäure: die grösste Vermehrung der Ausscheidung fällt dem der ersten Dosis des Mittels entsprechenden Harne zu, welcher während der ganzen Atophanperiode viel niedrigere Zahlen nachkommen, obwohl die Dosis nicht verkleinert wurde, was an die complete Ausscheidung des eventuellen Harnsäurevorrathes zu denken erlaubt.

Vorläufig die Kritik der Eliminationstheorie bei Seite lassend, möchte ich die von mir und Herrn Dr. Sohn festgestellten Thatsachen



besprechen, die uns zu anderen Anschauungen zwingen. Die von uns bemerkten, im Atophanharne auftretenden charakteristischen Farbenreactionen, speciell die Diazoreaction, veranlassten uns, an eine Veränderung des Atophans im Organismus zu denken. (Wiener klin. Wochenschr. 1911. No. 49.) Es gelang uns auch nachzuweisen, dass die Isolation und Identificirung aus dem Atophanharne eines Körpers, das die erstgenannten Farbenreactionen aufweist und der durchgeführten Elementaranalyse nach, als oxydirtes Atophan zu bezeichnen ist. Ein Wasserstoffatom des Benzolkerns wird durch eine Hydroxylgruppe substituirt (Wiener klin. Wochenschr. 1912. No. 16). Die festgestellte Thatsache erlaubt uns zu schliessen, dass der Organismus nach Atophandarreichung eine beträchtliche Oxydationsarbeit ausführt.

Demgemäss folgt die Frage: Wird diese Oxydationsarbeit durch den Organismus ohne Schaden geleistet? Die Antwort finden wir in den Stoffwechselversuchen, die ich mit Dr. Sohn in dieser Zeitschrift veröffentlichte, und endlich in den Versuchen, die an dieser Stelle folgen. In den ersten Versuchen haben wir die constante Vermehrung des neutralen Schwefels während der Atophanperiode gefunden, wir waren zu dem Schlusse genöthigt, dass diese Vermehrung von der Störung der Ausscheidung der Oxyproteinsäuren herrührt. Um das experimentell zu begründen, stellte ich 2 Versuche an, wo bei 2 Kranken neben der Bestimmung des Stickstoffs, der Harnsäure, neutralen und Mineralschwefels auch die quantitative Bestimmung der Oxyproteinsäuren nach der Methode von Gawinski sowohl in der Vorperiode, wie während der Atophandarreichung ausgeführt waren. Die Kranken erhielten eine gemischte Kost, die Dosis des Mittels betrug 3 g täglich. Der Harn wurde von drei Tagen zusammengebracht und die Bestimmungen in der ganzen dreitägigen Menge ausgeführt. Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt, die Harnsäure mit der Wörner'schen Methode, Neutralschwefel nach der Methode von Modrakowski, Mineralschwefel mit Chlorbarium ausgefällt.

In der nebenstehenden Tabelle sehen wir die procentuelle Vergrösserung des Oxyproteinsäurestickstoffs im Vergleich zum Gesammtstickstoff, sowie die procentuelle, wie absolute Vergrösserung der Oxyproteinsäureschwefelmenge. Nach Gawinski's Annahme, dass der ganze neutrale Schwefel im Urin von den Oxyproteinsäuren herrührt, werden die eingeführten Correcturen die beiden oben angeführten Schlüsse nicht verändern. Noch möchte ich die Verschiebung des Verhältnisses in den Oxyproteinsäuren zwischen dem Stickstoff und Schwefel auf Kosten der Ersteren während der Atophandarreichung betonen. Die Versuche sind zu spärlich, um ganz sichere Schlüsse zu ziehen, sie bejahen aber unsere ältere Annahme, dass die Atophandarreichung eine Störung der Ausscheidung der Oxyproteinsäuren verursacht.

Auf Grund der in diesen Versuchen festgestellten Thatsachen will ich meine Anschauung von der Wirkungsweise des Atophans näher präcisiren, indem ich noch vorher einige Daten aus den zahlreichen Arbeiten auf dem Gebiete der Physiologie des Stoffwechsels angebe, um dem Leser zu erleichtern, meinem Gedankengang zu folgen.



	Mittel aus 24 Std.	Harnmenge	N	Harnsäure-N	Mineral-S	Neutral-S	Verhält. zwischen Gesammt-S und Neutral-S pCt.	Oxyproteinsäuren-N	Oxyproteinsäuren-S	Verhält. zwischen Oxyprot.-S und Gesammt-N pCt.	Verhält. zwischen Oxyprot.-S und Neutral-S pCt.	Verhält. zwischen Oxyproteinsäuren-N u. S.
Lukas L., 35 J. alt Bronchitis diffusa	Vor der Darreichung	1207	13,616	0,135	0,8544	0,1084	11,2	0,7939	0,1032	5,8	95	1:7,7
	Währd. d. Atophanperiode	1093	11,113	0,191	0,5703	0,1275	18,2	0,7041	0,1070	6,3	84	1:6,5
Jlko G., 36 J. alt Residua post pleuritidem dextram	Vor der Darreichung	1320	16,924	0,2096	1,3357	0,1705	11,3	0,6699	0,0723	3,9	50,7	1:9,2
	Währd. d. Atophanperiode	1255	14,196	0,3062	1,0576	0,1857	14,9	0,6720	0,0899	4,7	56,7	1:7,5

Zuerst will ich die Wichtigkeit der Oxyproteinsäuren bei dem Eiweissabbau betonen. Bis 5 pCt. des Stickstoffs im Urin gehören den Oxyproteinsäuren. In den Krankheitsfällen vermehrt sich dieser Procentsatz beträchtlich. Die vier Säuren aus dieser Gruppe wurden von Prof. Badzynski und seinen Schülern aus Menschenharnen isolirt; dieselben sind nicht kristallinisch, bestehen dem Charakter nach aus organischen Säuren, dialysiren schwer durch die Thiermembranen, enthalten neben Stickstoff, Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff auch Schwefel. Die Untersuchungen von Browinski und Dabrowski haben die Abspaltbarkeit der Aminosäuren durch das Kochen mit Säuren dieser Gruppe bewiesen, und die Untersuchungen von Gawinski stellten fest, dass der ganze neutrale Schwefel des normalen Menschenharnes den Oxyproteinsäuren angehört. Alle diese Thatsachen sprechen für ein grosses Moleculargewicht des Oxyproteinsäurenmolecüls, wahrscheinlich richtig scheint also die Annahme, dass die besprochenen Säuren den höheren Abbauproducten des Eiweissmolecüls angehören.

Wir sehen einen ausgesprochenen Unterschied zwischen den zwei ersten Säuren dieser Gruppe: der Antoxy- und Oxyproteinsäure, und zwischen den beiden letzten: der Alloxyproteinsäure und dem Urochrom. Die Ersteren enthalten 2 mal soviel Stickstoff wie die Letzteren, welche jedoch 5 mal grössere Mengen Schwefels aufweisen. Die Verschiebung des Verhältnisses zwischen Stickstoff und Schwefel auf Kosten des Ersteren im Bariumsyrup der Oxyproteinsäure bei der Atophandarreichung muss nach unseren jetzigen Anschauungen auf der Vermehrung des Urochroms, also des wichtigsten Urinfarbstoffs, beruhen. Mit dieser Anschauung steht die vielmals constatirte dunkle Verfärbung des Atophanharnes im Einklange.

Anlässlich der Vergrösserung der Harnsäureausscheidung nach Atophandarreichung erinnere ich an das Schema des Abbaues der zusammengesetzten Eiweissstoffe, nämlich der Nucleoproteide.



Nucleoproteid
/ \
Eiweiss Nucleine
/ \
Eiweiss Nucleinsäure
/ \
Phosphorsäure Purinbase
|
Harnsäure
|
(Harnstoff)

Die Harnsäure ist eins der letzten Glieder dieser Kette. Wenn wir die Vermehrung derselben nach der Atophandarreichung betrachten, müssen wir auf folgende Fragen kommen. In der ersten Reihe fragen wir uns, ob wir es hier nicht mit der Vergrösserung der Zersetzung der Muttersubstanz, also der Nucleoproteide, zu thun haben, als Folge der toxischen Wirkung des Mittels. Die analoge Vermuthung wird nach den Versuchen von Starkenstein, Weintraud, Dohrn, Skórczewski und Sohn verneint, weil keine Vermehrung der Phosphorsäure im Atophanharne existirt. (Die Stuhlanalysen fehlen bis jetzt.) Die zweite Frage sucht die Aufklärung, ob eine bessere Ausnützung der Purinbasen nicht eine Vermehrung der Harnsäure verursachen könnte. Zwar ist die Menge dieser im Menschenharne nicht gross, doch möchte die Verringerung derselben etwaige Schlüsse zu ziehen erlauben. Die Bestimmungen der Purinbasen (Nicolaier u. Dohrn, Skórczewski u. Sohn) ergaben aber keine Verminderung während der Atophanperiode, es scheint also die Annahme der besseren Ausnützung unbegründet zu sein.

Die nächste Frage sucht die Wirkung des Atophans in seiner specifischen Eigenschaft, die Harnsäure zu eliminiren, zu ergründen. Auf dieser Anschauung basirt die Theorie Prof. Weintraud's. Für solche Annahme spricht die viel grössere Vermehrung der Harnsäuremenge nach der ersten Dosis des Mittels, wie nach den folgenden, obwohl diese nicht verkleinert wurden. Bei der Betrachtung des Harnsäureumsatzes finden sich jedoch mehrere Anhaltspunkte, welche mit der sogenannten Eliminationstheorie nicht übereinstimmen. In der ersten Reihe brauchen wir einen sicheren Beweis, dass im normalen Organismus ein zur eventuellen Elimination gelangendes Harnsäuredepot factisch existirt; wenn jedoch diese Annahme auch gerechtfertigt wäre und das Harnsäuredepot nach der ersten Dosis wirklich zur Ausscheidung gelangt, so soll die weitere Einnahme der Droge bei purinfreier Diät keine Vermehrung der Harnsäure bewirken, was jedoch den Experimenten widerspricht; wir finden nämlich immer im Mittel eine grössere Ausscheidung während der ganzen Atophanperiode und können noch leicht die grossen Schwankungen der Harnsäureelimination wahrnehmen. Bei Gichtkranken sind diese Zahlen oft enorm gross, hier konnten wir jedoch an eine Auflösung der harnsauren Salze der Tophi denken, was bei Gesunden ausgeschlossen ist. Ganz unaufgeklärt ist weiter die Verminderung der Harnsäureausscheidung nach der Atophanperiode. Die Harnsäureproduction muss man in dieser Periode als normal annehmen; so möchte die Verminderung der Ausscheidung als Beweis dienen, dass der Organismus



wiederum Harnsäure aufspeichert, was natürlich nicht für den Nutzen des Atophans spricht. Keine Stütze findet die Eliminationstheorie in den Blutuntersuchungen von Prof. Plehn, welche keine Harnsäure im Serum vor der Atophandarreichung feststellten, obwohl es gleich zu einer eminenten Elimination im Urin kam.

Gedenken wir, ob es nicht auf andere Weise möglich ist, das Unklare zu lösen. Wenn wir nicht nur das Fehlen der positiven Experimente seitens der Nieren für die Eliminationstheorie in Betracht ziehen, sondern auch das Existiren einiger Thatsachen, die der Annahme der gesteigerten Function der Nieren widersprechen, so bleiben nun die Anschauungen Weintraud's immer weniger wahrscheinlich. Wir müssen nämlich die angedeutete Retention des Stickstoffs, des Chlors und des Wassers während der Atophandarreichung, die auch in der beiliegenden Tabelle zu finden ist, als eine Störung der Nierenfunction betrachten. So wird auch von Retzlaff die Eliminationstheorie modificirt auf Grund der Experimente, welcher bei purinfreier Diät nach der Atophandarreichung stets Harnsäure im Blute vorfand. Er schreibt dem Atophan specifische, wie enzymartige Eigenschaften zu, indem er jedoch die Eliminationsfunction der Nieren weglässt. Die beiden Erläuterungen bringen einen neuen, bis jetzt in der Physiologie nicht bekannten Begriff, und wollen nicht die Wirkung des Atophans ohne neue Begriffe einzuführen verstehen.

Aus den zahlreichen Versuchen von der physiologischen Rolle der Harnsäure im Organismus können wir leicht zu dem Schlusse gelangen, dass die Harnsäure nicht in der ganzen aus dem Abbau der Nucleoproteide und aus der zugeführten Nahrung stammenden Menge sich im Urin vorfindet. Die Zersetzung der Harnsäure findet, wie aus den zahlreichen Arbeiten (Frerich, Wiener, Burian, Schittenhelm u. v. A.) hervorgeht, bei verschiedenen Thieren mit verschiedener Intensität statt. Die Organe besitzen ausgesprochene uricolytische Eigenschaften (Leber, Nieren, Muskel, Knochenmark). Die Uricolyse existirt auch beim Menschen, es spricht für solche Schlussfolgerung das Missverhältniss zwischen der Menge des abzubauenden Nucleoproteides und der geringen Menge der Harnsäure im Urin; auch ein einfacher Versuch, dass nach der intravenösen Injection einer aliquoten Menge der Harnsäure nur ein Bruchtheil im Urin wiedererscheint. Die Möglichkeit des Abbaues der Harnsäure musste bei unseren Erwägungen beachtet werden, und somit gelangen wir zu einem Causalzusammenhange aller besprochenen Störungen. Die Störung des Abbaues der Harnsäure ist eine Oxydationsstörung, die thatsächlich bei der Atophandarreichung existirt, wie uns die Vermehrung des Neutralschwefels lehrt, und den Endeffect dieser Arbeit sehen wir in der Oxydation des Atophans.

Betrachten wir jetzt diese Punkte, die uns die Eliminationstheorie nicht zu klären vermochte, so kommen wir zum Schlusse, dass die Vergrösserung der Harnsäureelimination bei einer grösseren Gabe während der ganzen Atophanperiode existiren darf, und dass die Vergrösserung bei allen Krankheiten, die als Oxydationsstörung zu betrachten wären, eminenter sein muss, so wie wir es auch bei Gichtikern feststellten. Es werden uns die Schwankungen der Harnsäuremenge der Atophan-



periode nicht überraschen, weil wir sie als Insufficienzreflexe der Oxydation betrachten. Klar wird die Uricaemie Retzlaff's, klar sind die Experimente Bauch's und Dohrn's, die nach der intravenösen Injection der Harnsäure während der Atophandarreichung die gesammte eingespritzte Menge im Urin fanden. Die subnormalen Mengen der Harnsäure nach der Atophanperiode müssen wir als eine vermehrte Zersetzungsfähigkeit der Harnsäure in dieser Periode deuten, was um so wahrscheinlicher scheint, als der Organismus eine längere Zeit vermehrte Oxydationsarbeit zu Stande brachte.

Zum Schlusse wollen wir noch die nach der ersten Dosis auftretende fast doppelte Vermehrung der Menge der Harnsäure, auf welcher die ganze Eliminationstheorie basirt, zu erklären versuchen. Es häufen sich hier manche Schwierigkeiten, die wir zur Zeit nur mit theoretischen Bedenken zu lösen im Stande sind. Wir können hier zwei Eventualitäten annehmen: 1. Es existirt im Organismus ein Vorrath der Harnsäure, der zur eventuellen Elimination gelangen kann. 2. Wir haben es mit keinem Harnsäurevorrathe zu thun, und die Vermehrung der Harnsäure müssen wir anders zu erklären versuchen. Dem ersten Punkte nach können wir die Salze des Atophans, besser des stärkere saure Eigenschaften besitzenden Oxyatophans, als Lösungsmittel für die Harnsäure betrachten, event. können ähnliche Eigenschaften auch den veränderten Inhalt der Oxyproteinsäuremenge des Serums bilden, was alles die Elimination der Harnsäure erleichtern könnte.

Wenn wir das Existiren des Harnsäurevorrathes im normalen Organismus negiren, was nach meiner Anschauung wahrscheinlicher scheint, müssen wir an dem ersten Atophantage eine grössere Oxydationsstörung annehmen, als in den folgenden. Die Ursache dieser Störung scheint uns bis jetzt nicht ganz klar und muss experimentell festgestellt werden. An dieser Stelle wollen wir nur einige Erwägungen zur Klärung derselben hinzufügen.

Bis jetzt zu den Versuchszwecken gebrauchte Oxydationsmittel waren neutrale Körper (Benzol, Chinolin); das Atophan, Paratophan, Isatophan besitzen die Charaktere organischer Säuren und haben auch gemeinsame Eigenschaften der Vergrösserung der Menge der Harnsäure im Urin. Die Untersuchungen von Wiechowski, Wiener, Schittenhelm u. v. a. heben hervor, dass das uricolytische Ferment, Oxydase, nur im alkalischen Medium die Zersetzung der Harnsäure bewirkt. Promptes Einsaugen der grösseren Menge eines sauren Mittels könne die Alcalescenz des Mediums in der Weise verändern, dass die Uricolyse nicht vorschreitet. In den nächsten Tagen werden vom Organismus die bekannten Schutzkräfte mobilisirt, was einer Verminderung der Alcalescenz vorbeugt. Als Beweis, dass die genannten Schutzkräfte während der Atophanperiode wirklich thätig sind, citire ich die Vergrösserung der Ammoniakausscheidung, welche ich in der gemeinsamen Arbeit mit Herrn Dr. Sohn constatiren konnte. Das Verhältniss des Ammoniaks zum Gesammtstickstoff verschob sich auf Kosten des Letzteren in den zwei Versuchen von 1 : 25 und 1 : 17 in der Vorperiode zu 1 : 20 und 1 : 13 in der Atophanperiode.



So sehen meine Anschauungen über die Wirkungsweise des Atophans aus, es bleibt noch zu erörtern, welchen Werth es in der Pharmakologie darstellt. Wenn es nämlich eine Oxydationsstörung verursacht, bleibt die Frage offen, ob es trotzdem dem Organismus Nutzen bringen kann. Die bejahende Antwort bringen nicht nur die Erfahrungen des practischen Arztes, sondern auch die physiologischen Experimente. Die Verminderung der Harnsäureausfuhr in der Nachperiode, die wir als eine bessere Oxydationsfähigkeit des Organismus betrachten, ist der beste Beweis der Nützlichkeit des Mittels. Von der anderen Seite müssen wir die bisherige Dosirung des Mittels als ungeeignet betrachten. Hier wäre ein Vergleich mit dem Turner am Platze, der die Turnstunde mit der Uebung mit grössten Hanteln anfängt. Meiner Ansicht nach sollen wir mit sehr kleinen, die Harnsäureausfuhr nicht übersteigenden Gaben anfangen, und die Kur eventuell verlängern mit immer steigenden Dosen. Im acuten Gichtanfall ist das Mittel zu verwerfen und die Darreichung bis zu der Remission der Krankheit zu verschieben. In jedem Falle ist Vorsicht angerathen.



XXXV.

Aus der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité.

Blutzerfall, Galle und Urobilin.

Zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut.

(III. Mittheilung.)

Von

Theodor Brugsch und **Karl Retzlaff,**

Klinischen Assistenten.

(Mit 1 Curve im Text.)

In der II. Mittheilung[1]) zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut haben Brugsch und Yoshimoto den Beweis erbracht, dass subcutan injicirtes Hämatin (fast) quantitativ in Gallenfarbstoff übergeht. Die damals angegebene Formelgleichung, um diesen Uebergang gewissermaassen zu erklären, muss als hypothetisch angesehen werden, insofern ja beim Blutzerfall das Hämochromogen (und nicht das Hämatin) in Gallenfarbstoff übergeht, dessen Darstellung in reinem Zustande überhaupt noch nicht gelungen ist. Ja, selbst die Formel des Hämatins ($C_{34}H_{32}O_4N_4FeOH$) muss nach Küster zunächst noch als hypothetisch angesehen werden, da dieses bisher noch nicht krystallinisch erhalten worden ist und eine Rückverwandlung des Dehydrochloridhämin $C_{34}H_{31}O_4N_4Fe$ zwar in Hämin möglich ist, während das Dehydrohämatin, das aus jenem durch Behandlung mit einem Alkali entsteht und einen dem Hämatin ähnlichen Habitus aufweist, bei gleicher Zusammensetzung wie Dehydrochloridhämin, sich nicht in Hämin zurückverwandeln lässt[2]).

Wie dem aber auch sei: Der (quantitative) Uebergang der Blutfarbstoffcomponente in den Gallenfarbstoff erscheint uns als sicher.

Man kann übrigens den Uebergang des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff auch extrahepatisch an Blutungen in die Haut bezw. Unterhautbindegewebe sehr gut beobachten, woraus sich ergiebt, dass die Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes nicht allein die Leber ist (wenn sie es auch unter normalen Verhältnissen allein ist).

Aus dieser Thatsache des Ueberganges des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff kann man nunmehr — wenigstens beim Gallenfistelträger —

1) Diese Zeitschr. Bd. 8.

2) Küster, Beiträge zur Kenntniss des Blutfarbstoffs. Hoppe-Seyler. Bd. 66. S. 214.

die Menge des täglich umgesetzten Blutfarbstoffes und damit auch die Menge der bei einem solchen Individuum täglich zu Grunde gehenden Blutkörperchen berechnen. Wir können aus unseren Beobachtungen am Hunde wie am Menschen folgende Berechnungen anstellen:

Die Gallenfarbstoffmenge, die ein Hund mit Gallenfistel in den ersten 8 Tagen täglich producirt, beträgt pro Kilo Körpergewicht 0,02—0,03 g pro 24 Stunden. Die Werthe liegen hier in unsern Versuchen höher als bei Stadelmann, der mit Hilfe spektrophotometrisch ausgeführter Untersuchung höchstens 7 mg pro Kilo und 24 Stunden fand.

Noel-Paton (cit. nach Hammarsten, Lehrb. der physiol. Chem. Wiesbaden 1910) fand nach einer vielleicht doch nicht ganz zuverlässigen Methode 0,4—1,3 pM. Farbstoff in der Menschengalle. Wir selbst fanden in einer 24stündigen abgesonderten, ca. $^3/_4$ Liter betragenden Menge Galle — sie wurde uns seiner Zeit von Dr. Ernst Unger zur Verfügung gestellt — etwa 1—1,5 g. Berechnet man hier wiederum auf das Kilogramm Körpergewicht, so darf man wohl annehmen, dass auch beim Menschen (Gallenfistelträger) der Gallenfarbstoffwerth zu 0,02 g pro Kilogramm Körpergewicht zu veranschlagen ist. Es würden also diese 0,02 g einer gleichen Menge Hämochromogens entsprechen. Berechnet man den Antheil des Hämochromogens im Hämoglobin zu 4 pCt., so würde die dieser Farbstoffmenge entsprechende Menge Hämoglobin 0,5 g betragen. Da das Blut zu etwa 14 pCt. Hämoglobin enthält, so entspricht dieser Menge eine Blutmenge von 3,6 g pro Kilogramm Körpergewicht. Ein 70 kg schwerer Mensch würde (als Gallenfistelträger) daher $70 \times 3{,}6$ g Blut umsetzen, das sind rund 250 g Blut oder, wenn man die Gesammtblutmenge zu etwa $^1/_{19}$ des gesammten Körpergewichts berechnet (Plesch), so würde das Individuum $3700 : 250 =$ den 15. Theil des Gesammtblutes umsetzen; mit andern Worten: die Lebensdauer der rothen Blutkörperchen wäre eine ausserordentlich beschränkte.

Die Verhältnisse sind allerdings abstrahirt vom Gallenfistelträger und können nicht ohne Weiteres bei geschlossenem Gallengangssystem Anwendung finden. Beobachtet man doch bei Gallenfistelhunden, wie bereits nach 14 Tagen die mit der Galle ausgeschiedene Gallenfarbstoffmenge abnimmt und wie die Zahl der rothen Blutkörperchen sich vermindert.

Uns interessiren hier in erster Linie klinische Probleme, d. h. die Frage: Giebt es Möglichkeiten, um intra vitam bei geschlossenem Gallenkreislauf einen vermehrten Umsatz des Blutes zu erkennen, bezw. bei manchen Kranken die Frage zu entscheiden, ob eine Anämie, wie z. B. die perniciöse, einer verminderten Bildungsfähigkeit des Knochenmarks oder primär einem vermehrten Untergang des Blutes die Entstehung verdankt. Dabei sei schon jetzt hervorgehoben, dass die beste Art und Weise, das Verhalten der Blutgifte zu studiren, in der Anwendung des Gallenfistelhundes besteht, unter gleichzeitiger quantitativer Hämoglobin- und Gallenfarbstoffbestimmung, wobei man sich einen wirklichen quantitativen Einblick in die Grösse des pathologisch zum Zerfall gekommenen Hämoglobins verschafft.

Indessen soll es unsere jetzige Aufgabe sein, nicht diese Frage zu beantworten (es geschieht dies in einer der nächsten Veröffentlichungen),

sondern wir wollen zunächst uns mit der Frage befassen, inwieweit die Ausscheidung bestimmter, als pathologisch significirter Körper klinisch mit dem vermehrten Untergang von Blut in Zusammenhang zu bringen ist. Es interessirt uns dieses Problem in erster Linie darum, weil man das Symptom der Urobilinurie nicht so selten bei Fällen perniciöser Anämie antrifft, die einer acuten Verschlimmerung anheim gefallen sind. Wir haben uns deshalb in erster Linie der Genese der sogenannten Urobilinogenurie bezw. Urobilinurie zuzuwenden.

In die Frage des sogenannten Urobilins hat Fischer in einer Mittheilung zur Kenntniss der Gallenfarbstoffe (Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 73) neues Licht hereingebracht. Maly hatte bekanntlich im Jahre 1871 aus dem Bilirubin durch Reduction mit Natriumamalgam das Hydrobilirubin isolirt und so gewissermaassen einen experimentellen Beleg für den von Jaffé 1868 in der Galle und im Urin entdeckten Farbstoff geschaffen. Jaffé hatte schon auf die charakteristischen Eigenschaften des Urobilins aufmerksam gemacht (grüne Fluorescenz seiner Zinksalze und das Absorptionsspectrum mit dem Streifen zwischen den Frauenhofer'schen Linien b und F). Ebenfalls hatte er festgestellt, dass dieser Farbstoff im Harn als sauerstoffärmere Vorstufe, als farbloses Chromogen, später Urobilinogen genannt, auftritt.

Hoppe-Seyler wies das Urobilin durch Reduction von Hämoglobin nach, wobei er annahm, dass Bilirubin und Biliverdin die Zwischenstufen bei der Umwandlung des Blutfarbstoffes darstellten. Später erkannten dann Pappenheim und Neubauer in der Ehrlich'schen Dimethylamidobenzaldehyd-Reaction eine Urobilinogenreaction. Nencki und Zaleski stellten durch Abspaltung durch Behandlung mit Säuren aus dem Hämatin und nachherige Reduction mit Jodwasserstoff eine Substanz von der Zusammensetzung $C_{18}H_{13}N$ fest, die die Pyrrholreaction gab und die sie Hämopyrrhol nannten. An der Luft wird diese Substanz roth gefärbt und der nun entstandene Farbstoff stellt das Urobilin dar.

Durch Einwirkung von Bromwasserstoff auf salzsaures Hämatin wird dieses fast quantitativ in 2 Molecüle Hämatoporphyrin gespalten und weiterhin gezeigt, dass Hämatoporphyrin wieder aus zwei Molecülen Hämopyrrol besteht. Durch Sauerstoffaufnahme und Wasseraustritt durch Vereinigung von 4 Molecülen Hämopyrrol entsteht dann das Urobilin nach folgender Formel:

$$(C_8H_{13}N)_4 + O_{13} = C_{32}H_{40}N_4O_7 + 6\,H_2O.$$

Hans Fischer hat nun gezeigt, dass das Urobilin von Nencki aus Hämopyrrol andere Eigenschaften besitzt als das des Urins, da es nicht in Natronbicarbonat löslich und durch Bakterien nicht aus Bilirubin reducirbar ist. Auch das Maly'sche Bilirubin soll sich wegen der grossen Differenz im Stickstoffgehalt vom Urobilin und Sterkobilin der Kliniker unterscheiden. Bei der Analyse des Maly'schen Hydrobilirubins fand Fischer, dass die bei der Reduction des Bilirubins entstandene farblose Flüssigkeit verschiedene Körper enthält. Einen Körper erhielt er



krystallinisch, und zwar gelang die Isolirung durch principiellen Ausschluss von Sauerstoff, durch Extraction mit Chloroform in saurer wie alkalischer Lösung. Da der Körper nur eine Hälfte des Bilirubins darstellt, nennt ihn Fischer deshalb Hemibilirubin, welches folgende Zusammensetzung hat: $C_{33}H_{44}N_4O_6$[2]). Dieses Hemibilirubin ist nach Fischer identisch mit dem Urobilinogen des Harns[1]).

Neben diesem crystallisirenden Körper stiess Fischer auch noch auf einen amorphen Körper, der ebenso wie der crystallinische bei der Oxydation Hämatinsäure als Imid und Methyläthylmaleinimid lieferte[2]).

Auch mit dem Sterkobilin hat sich Fischer beschäftigt. Während Garrod und Hopkins analytisch nur 4 pCt. N im Urobilin feststellten, während der Gallenfarbstoff 9 pCt. enthält — Fischer konnte die Analysen von Garrod und Hopkins bestätigen —, nimmt Fischer auf Grund seiner Analysen an, dass das Sterkobilin das Gemisch eines stickstoffhaltigen Körpers und eines stickstofffreien Gallensäure- oder Cholesterinderivates sei! Fischer macht darauf aufmerksam, dass sowohl das Hämopyrrol wie auch seine Zersetzungsproducte (die Phonopyrrolcarbonsäure und ihre Zersetzungsproducte), das Hemibilirubin und seine Zersetzungsproducte alle die genannten Urobilin- bezw. Urobilinogenreactionen geben und klinisch daher als identische Körper betrachtet werden. Nimmt man die Aldehydreaction als Maassstab, so liesse sich nach Fischer eine unendliche Reihe der Urobiline aufstellen, da die Aldehydreaction eine diesen Körpern gemeinsame Pyrrolreaction ist (Pappenheim, Neubauer), indem sämmtliche Pyrrole, die mindestens eine freie CH-Gruppe haben, die Aldehydreaction mit dem typischen Spectrum geben.

So der Stand der Dinge. Die Klinik muss und kann zunächst auf eine Isolierung dieser Körper verzichten. Wenn man an jenen klassischen Versuch Friedrich Müller's denkt, der einem Patienten mit Choledochus-Verschluss Galle verabreichte und nunmehr im Urin und Koth Urobilin fand — dieses Urobilin musste sich aus der verabreichten Galle gebildet haben — so kann man mit dieser Thatsache von klinisch-pathologischen Gesichtspunkten aus an eine Deutung der Urobilinurie in Bezug auf die Galle herangehen, indem man folgende Thatsachen als erwiesen hinstellt: 1. Das Sterkobilin hat Beziehungen zum Gallenfarbstoff. 2. Das Urobilin des Harns hat Beziehungen zum Gallenfarbstoff. 3. Urobilinartige Körper im Harn oder Koth, die sich nicht mit der Galle in Beziehung setzen lassen, kennen wir nicht. 4. Die Aldehydreaction ist zwar eine Hämopyrrolreaction, doch kommt sie als solche allen Urobilinen zu, und da diese sich aus dem Gallenfarbstoff herleiten, muss sie sich zu einer quantitativen Bestimmungsmethode dieser Körper ohne Rücksicht auf ihren speciellen chemischen Charakter verwerthen lassen.

Die alte quantitative Bestimmung des Urobilins im Urin nach Hoppe-

1) H. Fischer und F. Meyer-Betz, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 75. H. 3.

2) H. Fischer und P. Meyer, Ibidem. Bd. 75. H. 4.



Seyler stellt insofern eine mangelhafte Bestimmungsmethode dar, als der Urin auch das Chromogen, das auf diese Weise nicht bestimmt wird, enthält. Saillet verbesserte die Methodik durch Berücksichtigung des Urobilinogens. Nach Saillet wird dem Urin das Urobilinogen durch Essigäther entzogen und durch Belichtung im Sonnenlicht in Urobilin übergeführt. Dieses wird dann mit Wasser ausgeschüttelt, schliesslich in Chloroform übergeführt oder ausgesalzen und so bestimmt. Wesentlich einfacher und exacter gestaltet sich die von Charnas[1]) angegebene Bestimmung des Urobilinogens. Charnas hatte die Beobachtung gemacht, dass urobilinreicher Urin bei längerem Stehen durch Eintreten der alkalischen Harngährung eine Abnahme des Urobilingehaltes, dagegen eine Zunahme der Intensität der Ehrlich'schen Dimethylamidobenzaldehyd-Reaction darbot. Es zeigte sich, dass nach einiger Zeit das Urobilin ganz verschwunden war und der Urin nur noch Urobilinogen enthielt. Eine auch nur einigermaassen nennenswerthe Zerstörung des Urobilinogens bei selbst vieltägigem Stehen des vergohrenen Urins trat nicht ein, wie wir auch bestätigen konnten. Auf diese Reduction des Urobilins in Urobilinogen gründete nun Charnas seine Bestimmung, deren Princip Folgendes ist: Der Urin wird durch Zusatz von etwas Sediment von vergährendem Urin oder von Ammoniumcarbonat vergohren. Aus dem alkalischen Harn wird das Urobilinogen mit Aether ausgeschüttelt; zu diesem Zweck ist es nöthig, den Urin vorher anzusäuern, da das Urobilinogen als Substanz von saurem Charakter nur nach Ansäuerung aus wässeriger Lösung durch Aether zu entfernen ist. Die ätherische Urobilinogenlösung wird dann, wenn nöthig, von beigemengten Farbstoffen durch Petroläther befreit und nun das Urobilinogen entweder mit Hülfe der Ehrlich'schen Reaction spectrophotometrisch oder durch Belichtung in Urobilin übergeführt und nach Aussalzung gewichtsanalytisch bestimmt.

Wir wandten die spectrophotometrische Methode an und bedienten uns der gewichtsanalytischen nur zu Controlversuchen, die uns von der Brauchbarkeit und Exactheit der Charnas'schen Bestimmung überzeugten. Diese Letztere gründet sich auf die Ehrlich'sche Aldehydreaction, die Eigenschaft des Urobilinogens mit dem p. Dimethylamidobenzaldehyd in mineralsaurer Lösung einen schönen rothen Farbstoff zu bilden, der sich durch einen charakteristischen Absorptionsstreifen im Spectrum bei $\lambda = 567 - 652$ auszeichnet. Stellte es sich nun heraus, dass die Farbstoffbildung aus Urobilinogen und Aldehyd quantitativ verlief und dass die Menge des gebildeten Farbstoffes der Urobilinogenmenge parallel ging, so liess sich darauf eine exacte spectrophotometrische Bestimmung gründen. In der That gelang es Charnas durch Modificirung der Ehrlich'schen Reaction, die Farbstoffbildung quantitativ zu gestalten und so die Bedingungen für die Bestimmung des Urobilinogens mittelst der Spectrophotometrie zu schaffen. Das Absorptionsverhältniss des Urobilins stellte er im Mittel auf $A = 0{,}000017$ fest. Darnach liess sich dann nach

1) Charnas, Biochem. Zeitschr. 1909. XX. Jahrg. Heft 3—5.



der Formel $C = \varepsilon A$ die jeweilige Concentration der Urobilinlösung feststellen.

Die Bestimmung gestaltete sich bei uns im Einzelnen folgendermaassen: Etwa ein halber Liter des zu untersuchenden Urins wurde mit Ammoniumcarbonatlösung bis zur alkalischen Reaction versetzt und zwei Tage lang im Brutofen bei 37° belassen. Hierauf wurde der Harn in einem grossen Gefässe, des starken Aufschäumens wegen, bis zu stark saurer Reaction mit gesättigter Weinsäurelösung versetzt und ein event. auftretender Niederschlag schnell abgesaugt. Von dem in dieser Weise verdünnten Urin wurde eine aliquote Menge — wir nahmen 20—30 ccm — mehrere Male mit kleinen Mengen Aether unter möglichster Vermeidung der Emulsionsbildung ausgeschüttelt. Die gesammelten Aetherauszüge, deren Menge der Einfachheit der Rechnung wegen in einfacher Proportion möglichst zu der Menge des verwandten Urins stand, wurden mit etwas Wasser gewaschen. War der Aetherextract stark gefärbt, so wurde die gleiche Menge Petroläther hinzugefügt und nochmals mit etwas Wasser gewaschen.

Von dieser ätherischen Urobilinogenlösung wurden nun in einem graduirten, mit eingeschlossenem Glasstopfen versehenen 10 ccm fassenden Messcylinder 2 ccm mit 0,2 einer kaltgesättigten ätherischen Lösung von Dimethylparaamidobenzaldehyd versetzt, dazu 3 gtt eines mit trockenem HCl-Gas gesättigten absoluten Alkohols zugegeben und 2 Minuten stark geschüttelt; alsdann wurde mit Alkohol auf 4, bezw. bei stärkerer Farbstoffbildung auf mehr Cubikcentimeter aufgefüllt. Diese Lösung wurde dann in einem Schulze'schen Trog zur Spectrophotometrie verwandt.

Es fiel uns nun bald auf, dass wir, während das Urobilinogen nur aus saurer Lösung ätherextrahirbar ist, aus dem alkalischen Urin eine Substanz mit Aether erhielten, die ebenfalls die Aldehydreaction mit rother, allerdings mehr bläulichrother Farbe gab. Schüttelten wir den alkalischen Urin (oder auch angesäuerten) mit Ligroin aus, so ging diese die Aldehydreaction gebende Substanz in das Ligroin über. Wir stellten daher folgende Versuche an:

Versuch: 30 ccm des mit Weinsäure angesäuerten, vorher 2 Tage lang alkalischer Fäulniss im Brutofen ausgesetzten Urins werden fünfmal mit je 20 ccm Ligroin in kleinem Scheidetrichter extrahirt. Der 1. wasserklare Ligroinextract zeigt eine sehr starke Aldehydreaction mit bläulich-rothem Farbenton. Die folgenden Extracte weisen bis einschliesslich des 4. eine allmählich schwächer werdende Reaction auf, erst der 5. Extract ist nur mehr schwach rosa tingirt. Nunmehr wird der Urin mit Aether extrahirt, mit dem Resultat, dass der Aetherextract keine Ehrlich'sche Reaction mehr abgiebt.

In einem folgenden Versuch werden 30 ccm desselben vergohrenen, aber nicht mit Weinsäure angesäuerten Urins bei alkalischer Reaction wiederum mehrere Male mit je 20 ccm Ligroin ausgeschüttelt. Auch diesmal zeigt der 1. Extract eine starke Aldehydreaction, jedoch ist die Farbstoffbildung bedeutend geringer als bei dem 1. Ligroinextract aus saurem Urin, entsprechend weisen auch die folgenden Ligroinextracte geringere Farbintensitäten auf und der 4. Extract ist nur noch ganz schwach rosa tingirt. Der nunmehr mit Weinsäure angesäuerte Urin wird jetzt mit Aether extrahirt: Im Aetherextract sehr starke Aldehydreaction.



Beide Versuche werden wiederholt und ergeben dasselbe Resultat.

Es folgt also aus unseren Versuchen einmal, dass sich neben dem Urobilinogen noch eine Substanz im vergohrenen Urin befindet, die ebenfalls die Ehrlich'sche Aldehydreaction ergiebt. Die Substanz, auf die nachher noch des Näheren eingegangen werden soll, geht aus alkalischem und saurem Urin in Aether und Ligroin über. Ferner ergiebt sich, dass das Urobilinogen aus dem mit Weinsäure angesäuerten Urin mit Ligroin extrahirbar ist.

Im frischentleerten urobilinogenfreien Urin liess sich bei saurer wie bei alkalischer Reaction nie eine die Reaction ergebende Substanz durch Ligroin extrahiren.

Auf Grund unserer Befunde kamen wir also dazu, die Charnas'sche Methode dahin zu modificiren, dass wir den in gewohnter Weise 2 Tage lang vergohrenen Urin bei alkalischer Reaction solange mit Ligroin extrahirten, bis der Ligroinauszug keine Ehrlich'sche Reaction mehr gab. Alsdann wurde der Urin mit Weinsäure angesäuert und nunmehr die Bestimmung, wie oben angegeben, fortgesetzt.

Um die Natur des mit Ligroin bei alkalischer Reaction ausziehbaren Körpers zu identificiren, unternahmen wir folgende Versuche:

Alten längere Zeit der Fäulniss ausgesetzten Urin schüttelten wir mit Ligroin aus. Der wasserklare Extract ergab sehr starke Aldehydreaction. Ein Theil des Extracts wird mit essigsaurem Wasser unterschichtet und dem Sonnenlicht längere Zeit ausgesetzt. Nach 15 Tagen sind beide Flüssigkeiten noch wasserklar, die Aldehydreaction ist im Ligroinextract noch stark positiv, im essigsauren Wasser negativ. Nach 30 Tagen hat sich mit zunehmender Verdunstung des Ligroins der Rest desselben, ebenso wie das darunter befindliche Wasser, gelblich-bräunlich gefärbt. Einige Tage später ist das Ligroin verdunstet und es ist das essigsaure Wasser mit bräunlicher Farbe zurückgeblieben. Dasselbe weist den typischen unangenehmen Scatolgeruch auf, daneben einen leichten petroleumartigen Geruch. Urobilin ist darin nicht nachzuweisen, wohl aber giebt es mit HCl und Dimethylamibenzaldehyd die Aldehydreaction.

Ein anderer Theil des obigen Ligroinextractes wird bei gelinder Wärme im Vacuum verdunstet. Der Rückstand, ein paar Cubikcentimeter bräunliche Flüssigkeit, zeigt deutlichen Scatolgeruch. Bei Durchleiten von trockenem HCl-Gas entsteht violette Färbung.

Ferner werden 500 ccm eines in ammoniakalischer Gährung befindlichen ca. 4 Wochen alten urobilinogenfreien Urins mit Ligroin extrahirt. Das Ligroin nimmt eine zarte rosa Färbung an. Ein Absorptionsstreifen des Ligroinextractes lässt sich nicht nachweisen. Die Aldehydreaction ist stark positiv. Für die Erzeugung der rothen Farbe kommen wohl in erster Linie Urorosein und Indigroth in Betracht. Urorosein kann ausgeschlossen werden, da der Farbstoff beim Schütteln mit Salzsäure nicht in diese übergeht.

Wir haben also hier ein Chromogen, das sich durch folgende Eigenschaften auszeichnet bezw. vom Urobilinogen unterscheidet:

1. Es geht aus dem Urin in Ligroin über und lässt sich durch eingehendes Extrahiren mit Ligroin vollständig aus dem Urin entfernen. Ist der Urin alkalisch, so lässt sich eine Trennung vom Urobilinogen erzielen, insofern letzteres aus alkalischer Lösung nicht mit Ligroin extrahirbar ist, wohl aber durch nach-



folgende Ansäuerung mit Weinsäure dem Urin entzogen werden kann.

2. Es tritt auch in urobilin- und urobilinogenfreiem Urin auf nach stattgehabter Fäulniss desselben.
3. Der Aldehydfarbstoff desselben hat eine bläulich-rothe Farbe. Das spectroskopische Verhalten wurde nicht geprüft.
4. Es kann dem Ligroin durch säurehaltiges Wasser nicht entzogen werden, jedoch tritt es nach Verdunsten des Ligroins bei Zimmertemperatur in das Wasser über und nimmt allmählich eine gelblich-bräunliche Farbe an.
5. Mit concentrirter HCl nimmt es eine violette Farbe an.
6. Die bräunliche Farbe ist nicht durch Urobilin bedingt, letzteres ist nicht nachweisbar.
7. Es hat den typischen penetranten Scatolgeruch.
8. Die Fichtenspanreaction ist positiv.

Aus allen diesen Eigenschaften möchten wir schliessen, dass wir es mit einer Substanz der Indol—Scatolreihe zu tun haben.

Auch Charnas hat diese Körper festgestellt. Er findet im Grossen und Ganzen dieselben Eigenschaften der Substanz, die auch wir haben feststellen können, nur hat er es nicht in urobilinfreien Harnen gefunden, sodass er einen Zusammenhang bezw. eine Abhängigkeit des Chromogens mit dem Urobilin anzunehmen sich berechtigt glaubte, dagegen haben unsere Untersuchungen ergeben, dass dieser Körper nichts mit dem Urobilinogen zu thun hat, sondern dass er wahrscheinlich durch Fäulniss entstandenes Scatol bezw. Indol ist, worauf auch bei der Ausführung der quantitativen Bestimmung Rücksicht zu nehmen ist.

Zur spectrophotometrischen Bestimmung bedienten wir uns des König-Martens'schen Spectrophotometers. Construction und Technik dieses Apparates ist in der Arbeit von F. F. Martens[1]) einzusehen. Siehe auch Tsuchiya[2]).

Nach der Formel $C = \varepsilon A$ kann man die Concentration der oben beschriebenen ätherischen Urobilinogenlösung bestimmen. Das Absorptionsverhältniss des Urobilinogenaldehydfarbstoffs beträgt nach den Untersuchungen Charnas' 0,000017; wir legten diesen Werth unseren Untersuchungen zu Grunde. Es bleibt dann noch jedes Mal der Extinctionscoefficient der betreffenden Urobilinogenlösung zu bestimmen. Zu diesem Zweck wird bei freiem Collimatorspalt des König-Martens'schen Spectrophotometers zuerst in allen 4 Quadranten der Drehungs-∢ α abgelesen, darauf der Drehungs-∢ der Urobilinogenlösung α'. Mittelst der Formel $\varepsilon = 2\,(\log \operatorname{tg} \alpha' - \log \operatorname{tg} \alpha)$ kann man dann leicht den Extinctionscoefficienten und mithin die Concentration berechnen.

1) Verhandlungen der Deutschen physiol. Gesellsch. I. Jahrg. No. 15.

2) Tsuchiya, Zur Frage der Urobilinogenausscheidung. Diese Zeitschr. Bd. 10.

Die Berechnung gestaltet sich dann folgendermaassen:

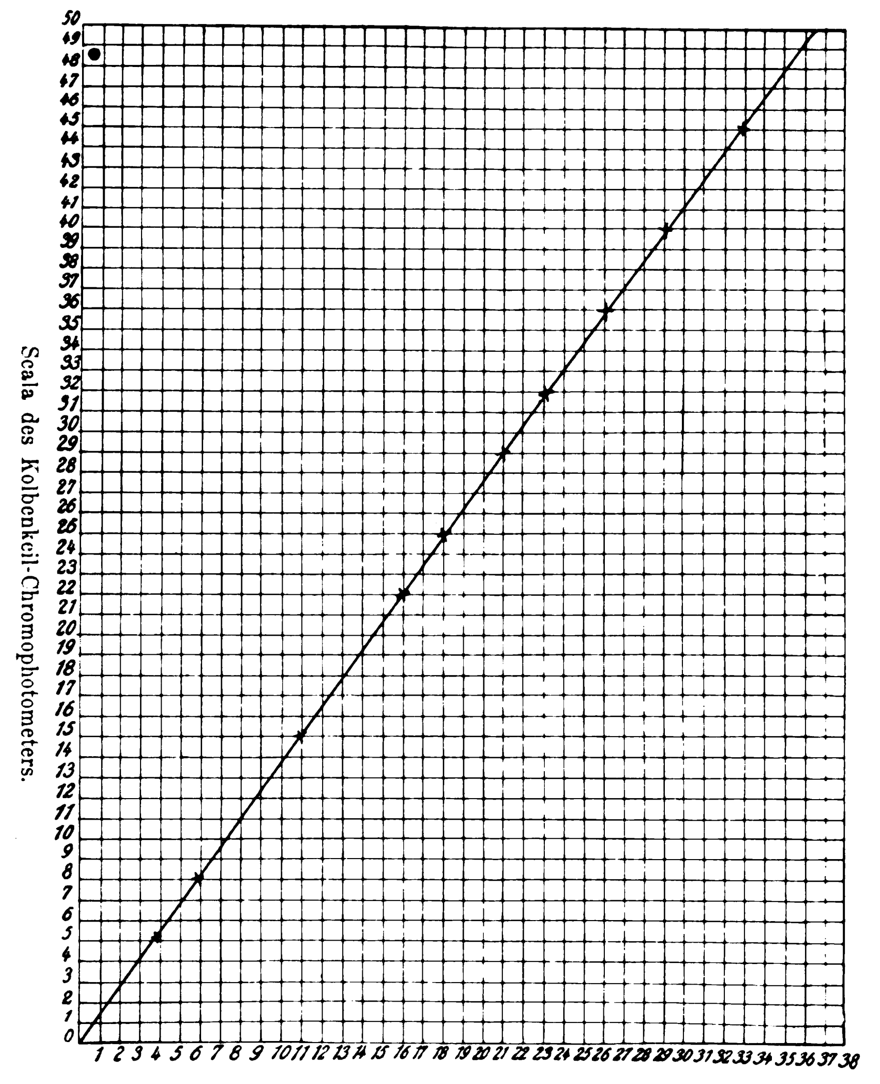
	Beobachtung der Drehungswinkel des Ocularnicols				Berechnung des Extinctionscoefficienten und Urobilinogengehaltes
	39,6°	140,1°	220,0°	321,0	$\varepsilon = 2$ (log tg α' — log tg α) = 2 (0,134 903 — 9,917 403) = 2 · 0,2175 = 0,4350 C = ε · A = 0,4350 · 0,000 017 = 0,000 007 395 also in 1 ccm der ätherischen Urobilinogenlösung ist enthalten 0,0 000 074 g Urobilinogen. Da gleiche Mengen Aether zum Ausschütteln gleicher Mengen Urins verwandt wurden, so ist die gleiche Menge Urobilinogen auch in 1 ccm Urin enthalten. Tagesmenge des Urins 1500 ccm, also im Tag ausgeschiedene Urobilinmenge = 0,0 110 925 g.
	39,9	140,3	219,7	320,7	
	39,6	140,6	219,9	321,0	
	+ 39,7	— 140,33	+ 219,867	— 320,9	
	+ 180,0	+ 219,7	+ 180,0	+ 399,867	
	219,7	79,37	399,867	78,967	
		78,967			
		158,337			
	α = 79,1685 : 2 = 39,58425 = 39° 3′ 3″				
Urobilinogenlösung	54,1°	126,3°	234,2°	307,0°	
	53,7	126,3	234,3	306,6	
	54,4	126,7	234,1	306,8	
	54,067	— 126,43	234,2	— 306,8	
	+ 180,0	+ 234,067	180,0	+ 414,2	
	234,067	107,637	414,2	107,4	
		107,4			
		215,037			
	α' = 107,5185 : 2 = 53,75925 = 53°45′33″				

Obgleich die spectrophotometrische Bestimmung keine complicirte und besonders umständliche ist, so sind doch mit ihr immerhin jedes Mal in jedem Quadranten 3 ∢ Ablesungen, d. h. 24 Ablesungen und eine längere Ausrechnung erforderlich. Wesentlich einfacher würde sich die Bestimmung gestalten, wenn es gelänge, sich der Chromophotometrie zu bedienen. Es zeigte sich, dass der Aldehydfarbstoff chromophotometrisch sehr gut zu bestimmen war, es war nur erforderlich, eine entsprechende Testflüssigkeit zum Vergleich zu suchen. Nach mannigfachen Versuchen mit verschiedenen Farblösungen fanden wir als solche geeignet eine 0,1 prom. Bordeauxrothlösung. Als Instrument zur Chromophotometrie erwies sich als besonders geeignet der Plesch'sche Kolbenkeil-Chromophotometer (siehe Brugsch und Schittenhelm, Lehrb. klin. Untersuchungsmeth. 1911. 2. Aufl. S. 507). Wir haben mit Hülfe dieses Kolbenkeil-Chromophotometers die Bestimmung derartig angestellt, dass zunächst der Harn der alkalischen Fäulniss überlassen wurde. Nach zweitägiger Fäulniss (beachten, dass das Harnvolumen nicht abnimmt) Ausschütteln des Harns im Schütteltrichter 30—100 ccm, je nach der Menge des Urobilins, mit Ligroin bis zum Verschwinden der Aldehydreaction im Ligroinextract. Ansäuern des Harns mit concentrirter Weinsäure. Mehrmaliges Ausschütteln mit Aether. Verwendung von 2 ccm Aetherextract zur Aldehydreaction unter Zusatz von 0,2 ccm ätherischer Reagenslösung und 3 Tropfen mit trockenem Salzsäuregas gesättigten Alkohols. 2 Minuten Schütteln und Auffüllen auf 4—8 ccm mit Alkohol. Diese rothgefärbte Mischung kommt in die Eprouvette des Kolbenkeil-Chromophotometers und nunmehr wird durch Verschiebung des die 0,1 prom. Bordeauxrothlösung enthaltenden Kolbenkeils auf Farbengleichheit einge-



stellt. Durch spectralphotometrische Untersuchungen haben wir den Kolbenkeilphotometer mit der Bordeauxrothlösung folgendermaassen geaicht (siehe Curve): In 2 ccm der ätherischen Urobilinogenlösung sind bei der Marke des Kolbenkeils 35 = 0,000 025 g Urobilinogen enthalten.

Marke	Kolbenkeil	32 = 0,000 023	Marke	Kolbenkeil	15 = 0,000 011
„	„	25 = 0,000 018	„	„	8 = 0,000 006
„	„	22 = 0,000 016	„	„	5 = 0,000 004



1 = 0,000 001 g Urobilinogen.
(Die Aichung der Curve geschah durch ca. 300 Bestimmungen.)

Es lässt sich an diesen Zahlen leicht die Calibrirung jedes Kolbenkeilchromophotometers bewerkstelligen, wenn man auf Centimeterpapier die Kolbenkeil-Marken als Ordinate und die Millionstel Gramme Urobilinogen als Abscisse in Centimeter-Distanz einträgt, in der Weise, wie es auf beifolgender Curve gethan ist.

Wir haben nun zur quantitativen Bestimmung der Urobiline des Stuhls folgende Methodik ausgearbeitet. Die 24stündige Tagesmenge des Stuhls wird auf 1—2000 ccm mit Wasser aufgefüllt und ausserordentlich fein zu homogener Aufschwemmung mit dem Pistill in der Reibschale verrieben. Nach Prüfung der Reaction — war diese nicht alkalisch, so wird der Stuhl durch Zusatz von Ammoncarbonat alkalisch gemacht — wird eine aliquote Menge des Stuhls, 20—50 g, mit Ligroin, 100—200 ccm, in mehrfachen Portionen ausgeschüttelt, solange noch der Ligroinextract eine Ehrlich'sche Aldehydreaction giebt. Längeres Abwarten nach der Extraction zur Constatirung dieser Reaction ist nothwendig. Nunmehr wird der Stuhl im Schütteltrichter mit 100—200 ccm Essigäther extrahirt, nach Ansäuerung des Stuhle mit Weinsäure, und in 2 ccm des Essigätherextractes eine quantitative Bestimmung im Kolbenkeil-Chromophotometer ausgeführt.

Bei der Besprechung unserer mit diesen Methoden gewonnenen Resultate möchten wir zunächst die quantitativen Verhältnisse der Urobilinausscheidung anführen, die wir im Urin aufgefunden haben. Die in der Norm ausgeschiedenen Urobilinogenmengen sind minimale, d. h. nicht bestimmbar. Bei typischer Laennec'scher Lebercirrhose ohne Bilirubinausscheidung im Harn fanden wir folgende Werthe:

Tabelle 1 (Spiller).

Datum	24 stündige Harnmenge	Urobilin in Milligramm	Bemerkung	Datum	24 stündige Harnmenge	Urobilin in Milligramm	Bemerkung
24./25.	800	20,2		7./ 8.	500	2,9	
25./26.	1050	32,0		8./ 9.	370	7,6	
26./27.	500	19,7		9./10.	600	5,2	
27./28.	1000	42,2		10./11.	600	37,3	
28./29.	1300	45,7		11./12.	530	18,9	
29./30.	1300	—		12./13.	700	12,4	
30./31.	1700	92,8		13./14.	400	0,1	
31./ 1.	1500	43,4		14./15.	550	19,7	Am 14. Inj. eadem. 0,05 Urobilin
1./ 2.	500	28,3					
2./ 3.	500	2,5	Am 2. Inj. intraglutäal von 0,05 Harn-Urobilin (0,1 gelöst in 20 H_2O + 3 gtt KOH)	15./16.	900	19,9	
				16./17.	840	19,4	
				17./18.	850	1,2	
				18./19.	1180	7,4	
3./ 4.	500	5,4		19./20.	1350	61,1	
4./ 5.	500	2,7		20./21.	2450	9,2	
5./ 6.	500	—		21./22.	2000	28,0	
6./ 7.	550	7,4		22./23.	2000	36,7	

Man sieht, wie die täglichen Urobilinwerthe erheblich schwanken. Intraglutäal injicirtes, nach Hoppe-Seyler hergestelltes Urobilin zeigte auf die Urobilinausscheidung keinen Einfluss. Die täglich ausgeschiedene, zwischen einigen Milli- und einigen Centigrammen liegende Urobilinmenge bei diesem Lebercirrhotiker ist, wenn man die gesammte umgesetzte Blutfarbstoffmenge nach Analogie bei einem Gallenfistelträger auf etwa 1 g annehmen wollte, ausserordentlich gering und beträgt hier nur bis zu 1 oder 2 pCt. dieses Werthes.

Wovon ist nun die Grösse der Urobilinurie abhängig? Diese Frage lässt sich wohl am ehesten an der Hand eines zweiten, ebenfalls an Laennec'scher Lebercirrhose leidenden Patienten demonstriren, bei dem allerdings nicht wie im 1. Falle ein Ascites bestand, sondern lediglich eine hypertrophische Form der Laennec'schen Lebercirrhose zu constatiren war.

Tabelle 2 (Saalmann).

Datum	24 stündige Harnmenge	Urobilinogen g	Stuhl	Bemerkung
18./19.	2800	0,1120		
19./20.	1730	0,0570		
20./21.	2000	0,0346		
21./22.	1900	**0,0507**	**0,057** g Urobilinogen	
22./23.	1500	0,0377		
23./24.	2240	0,0381		
24./25.	1840	0,0243		
25./26.	2320	**0,0914**	**0,150** g Urobilinogen	
26./27.	2820	0,0485		0,1 Urobilin per os.
27./28.	3640	**0,0381**	**0,0315** g Urobilinogen	
28./29.	2830	0,0213		
29./30.	3020	0,0504		
30./31.	3430	0,0248		
31./ 1.	2520	0,0751		

Hierbei zeigt sich, wie aus der vorstehenden Tabelle zu ersehen ist, ein Parallelismus zwischen dem Gehalt des Stuhls an Urobilin und dem Harn (cfr. beifolgende Curve), aus der die Abhängigkeit des Harnurobilins vom Stuhlurobilin zu ersehen ist. Diese Beobachtung gab uns Veranlassung, des Weiteren gerade dem quantitativen Gehalt des Stuhls an Urobilin nachzugehen. Wir fanden da folgende Verhältnisse:

1. Normalversuch: Im Harn kein Urobilin. Der sauer reagirende Stuhl enthält frisch kein Urobilinogen. Nach 3tägiger Fäulniss bei Zusatz von Ammoniumcarbonat lässt sich für die Gesammttagesmenge des Stuhles 0,0375 g Urobilinogen berechnen.

2. Normalversuch: Desgleichen Tagesmengestuhl, mit Wasser auf 1000 verrührt, giebt schwach alkalische Reaction, kein Urobilinogen. Nach 2tägigem Faulen durch Zusatz von Ammoniumcarbonat lassen sich im Stuhl 0,05 g Urobilinogen nachweisen.

3. Normalversuch: Stuhl, 2 Tage gestanden, schwach alkalische Reaction. Urobilinogengehalt 0,0035 g.

4. Versuch: Normaler Fleischstuhl. Urobilinogengehalt nach sofortiger Untersuchung 0,091 g.

5. Versuch: Normaler Pflanzenstuhl. Am 1. Tage kein Urobilinogen. Nach 2tägigem Stehen 0,035 g Urobilinogen. Nach 5tägigem Stehen Urobilinogen nur noch in Spuren nachweisbar.

6. Versuch: Normaler, schwach sauer reagirender Stuhl. Urobilinogenreaction, sofort angestellt, negativ. Urobilin in kleinen Mengen vorhanden.

7. Versuch: Normaler Pflanzenstuhl. Es lässt sich nach der Probe von Steensma Biliverdin nachweisen. Kein Urobilinogen.

8. Versuch: Stuhl bei fleischfreier Kost. Reaction schwach sauer. Frisch untersucht 0,023 g Urobilinogen. Es lässt sich Biliverdin nachweisen (Probe von Steensma). Die grüne Farbe des Stuhles geht in Eisessig über (Choleprasin?).



Beim Stehen wird die grüne Farbe braun, bei Zusatz von Ammoniak geht sie wieder in Grün über.

9. Versuch: Dunkelgrün gefärbter, breiig weicher Stuhl bei gemischter Diät. Normalperson. Urobilinogen 0,04 g.

10. Versuch: Gemischte Diät. Normalperson. Urobilinogen 0,045 g.

Bei allen diesen (und anderen) Normalfällen, bei denen wir keine Urobilinurie feststellen konnten, haben wir im frischen Stuhl nur dann Urobilin (in kleinsten Mengen) finden können, wenn die Reaction sauer war; sonst war das Urobilinogen stets bei alkalischer Reaction nachweisbar. Der Gehalt der einzelnen frisch untersuchten Stühle war nach unserem über diese Versuche hinausgehenden Versuche gewöhnlich gross, wenn es sich um einen alkalischen (Fäulnissstuhl) handelte, klein, wenn es sich um einen Gährungs- bezw. Pflanzenstuhl handelte. Es scheinen uns das zunächst die wichtigsten Momente zu sein für die Unterscheidung des Gehaltes der einzelnen Stühle an Urobilinogen. Fast in allen Stühlen ist es uns aber gelungen, durch eine Nachfäulniss Urobilinogen im Stuhl zu erweisen, ein Beweis dafür, dass in der That die Reduction nothwendig ist zum Auftreten des Urobilinogens im Stuhl, ebenso wie es wahrscheinlich ist, dass aus dem Biliverdin- bezw. Bilirubingehalt des Stuhles dieses Urobilinogen entsteht. Wie verhält es sich nun mit dem Urobilin- bezw. Urobilinogengehalt der Stühle, wo sich klinisch die Urobilinurie bezw. Urobilinogenurie findet, d. h. also in jenen Fällen, wo sich ein pathologisch vermehrtes Auftreten von Urobilinogen auch im Harn findet? Wir haben da folgende Erfahrungen gemacht:

Patient Sahlmann (cfr. hierzu Tab. 1), **Lebercirrhose**, Typ Laennec mit Ascites.

10. 1. 11. Urobilinogen im (alkalischen) Stuhl (Tagesmenge) = 0,058 g.

22. 1. 11. Urobilinogengehalt im (alkalischen) Stuhl (Tagesmenge) = 0,057 g.

26. 1. 11. Urobilinogengehalt im diarrhoisch-alkalischen Stuhl = 0,15 g.

28. 1. 11. (nachdem Patient am 26. 1. 0,1 g nach Hoppe-Seyler dargestelltes Urobilin per os erhalten hat. Es entsprach dieser Stuhl der Urobilineinnahme [Carmin!]) = 0,0315 g.

14. 2. 11. Urobilinogengehalt = 0,12 g.

Fall von **Lues hepatis** mit geringem Icterus. Urobilinogengehalt des (sofort) untersuchten Stuhles = 0,0996 g. Es bestand hier mässige Urobilinurie (einige Centigramme pro die Urobilinogen im Harn).

Fall von **totalem Abschluss der Galle** vom Darm durch Carcinom des Pankreaskopfes. Im Urin kein Urobilinogen, im Stuhl kein Urobilinogen.

Fall von beginnender **Lebercirrhose** mit starker Urobilinurie. (Werthe einiger Centigramme pro die:)

14. 2. Urobilinogengehalt des Stuhles = 0,025 g
15. 2. " " " = 0,048 g
16. 2. " " " = 0,070 g

Die Stühle waren frisch (ohne Nachfäulniss) untersucht.

Fall von **Enteritis acuta**, Durchfall. Leichte Urobilinurie. Stuhl (alkalisch) enthält 0,05 g Urobilinogen.

Fall von **febriler Albuminurie**. Stuhl (frisch, alkalisch) enthält 0,1 g Urobilinogen.



Fall von beginnender **Lebercirrhose** (I. Stadium, kein Ascites). Deutliche Urobilinogenurie (einige Centigramme). Stuhl (frisch) = 0,1235 g Urobilinogen.

Fall von **Icterus catarrhalis** im Abklingen. Starke Urobilinogenurie (0,01 bis 0,03 g). Stuhl (frisch untersucht) enthält = 0,1400 g Urobilinogen.

Fall von **Carcinommetastasen** in hepate. Mässiger Icterus. Urobilinogen im frisch untersuchten Stuhl = 0,125 g. Urobilinurie deutlich.

Wir lassen es mit der Aufführung dieser Fälle genug sein, da sie unsere im Folgenden ausgesprochene Ansicht stützen, dass der Urobilinurie in Fällen von Erkrankungen der Leber auch stets ein mehr minder erheblicher Gehalt von Urobilinogen im Stuhl parallel geht, ohne dass man erst nothwendig hat, den Stuhl durch Fäulniss für den Nachweis des Urobilinogens vorzubereiten. Wir verkennen dabei nicht eine grosse principielle Schwierigkeit der quantitativen Urobilinogenbestimmung im Stuhl, nämlich die, dass es sich beim Nachfaulen oft erst um eine Bildung aus Gallenfarbstoffen handelt (z. B. im sauren Pflanzenstuhl), nicht etwa immer bloss um eine Reducirung des Urobilins zu Urobilinogen wie im Harn, und dass andererseits beim Nachfaulen aus den Fäces auch ein Theil des Urobilinogens wieder zerstört werden kann. Uns ist principiell zweierlei wichtig aus den obigen Untersuchungen zu schliessen, 1. dass man beim Symptom der Urobilinurie im Stuhl deutliche Urobilinogenmengen antrifft, während man sie beim normalen nur bei stark alkalischen Stühlen antrifft; 2. dass die Urobilinogenmengen im Stuhl in Fällen von Urobilinurie oft recht hohe waren (höher als in der Norm), dass aber beim reinen Fleischstuhl auch hohe Urobilinogenmengen anzutreffen sind, auch ohne Urobilinurie. Das muss uns ohne Weiteres auf den Gedanken bringen, dass zwar zum Zustandekommen der Urobilinurie (klinisch) ein hoher Urobilinogengehalt im Stuhl nothwendig ist, dass aber doch irgend eine andere Störung vorhanden sein muss, die diese Urobilinurie zu Stande kommen lässt, und diese Störung hat man ja schon seit Langem in die Leber verlegt. Man weiss ja (Friedrich Müller'scher Versuch), dass das Urobilinogen resorbirt wird und durch die Pfortader gelangt. Was macht nun die Leber daraus? Es sei uns, ehe wir die Frage beantworten, der Hinweis gestattet, dass der Urobilinogengehalt eines Ascites sehr gut für die Diagnose einer Stauung im Gebiete der Pfortader zu verwenden ist, daher meist bei Lebercirrhose zu finden ist.

Wir haben nun den Versuch gemacht, die Leberzellen bezw. Extracte dieser unmittelbar in vitro mit den Urobilin- bezw. Urobilinogenextracten zusammenzubringen.

Versuch: Eine Hundeleber, frisch dem Thiere entnommen, wird mit Wasser durchwaschen, bis das Wasser absolut klar abfliesst. Die Leber wird zerkleinert, mit Glasscherben zu einem sehr feinen Brei zerrieben und 50 g des Breies mit 50 ccm einer aus Fäces dargestellten Urobilinlösung (mit starker Fluorescenz) bei Luftdurchleitung mehrere Stunden belassen. Ein Extract des Leberbreies mit Wasser gab vorher weder eine Gallenfarbstoffreaction, noch Urobilinogen-, noch Urobilinreaction.



Nach 3stündigem Versuche erhalten wir in dem wässerigen Extract keine Spur mehr von Urobilinogen- noch Urobilinreaction, dagegen eine schwache Gallenfarbstoffreaction.

Ein zweiter in ganz gleicher Weise angestellter Versuch ergiebt das gleiche Resultat.

Wir haben noch eine grössere Reihe ähnlicher Versuche angestellt mit ganz gleichem Resultate; wir stehen deswegen davon ab, sie im Einzelnen aufzuführen.

Es war uns aus unseren Versuchen zum Mindestens klar geworden, dass die Leber das im Dünndarm bezw. Dickdarm resorbirte Urobilin (bezw. Urobilinogen) weiter verarbeitet, und zwar anscheinend zu Gallenfarbstoff, und das scheint gegenüber dem Urobilinogen entschieden die Aufgabe der Leber zu sein. In frischen Hundegallen haben wir bei Sectionen niemals Urobilinogen nachweisen können, und wenn man häufiger in Menschengallen Urobilinogen hat nachweisen können, so ist das unseres Erachtens am ehesten durch eine Infection des Gallenblaseninhalts durch Bakterien der Coligruppe zu erklären. Man kann ja sehr leicht experimentell zeigen, wie Colibakterien bezw. Typhusbakterien in Galle wachsend Urobilin bezw. Urobilinogen erzeugen. Eine kranke Leber wird aber das Urobilinogen nicht weiter verwerthen, und es daher durch die Vena hepatica in den grossen Kreislauf schicken, nicht aber in erster Linie durch die Galle in den Darm werfen, wo es sich dann durch den dauernden Circulus enorm vermehren müsste. Urobilinurie muss daher zunächst als ein Symptom dafür aufgefasst werden, dass abnorme Mengen Urobilinogen in's Blut geschickt werden, von denen ein Theil durch den Urin ausgeschieden wird. Wir betonen hier besonders ein Theil; durch Versuche an Hunden, denen wir bis 500 ccm Urobilinlösungen aus Fäces intravenös injicirt hatten, haben wir uns davon überzeugt, dass durchaus nun nicht etwa intravenös in die Blutbahn injicirtes Urobilin sofort durch die Nieren ausgeschieden wird; im Gegentheil, man kann sogar sagen, dass es ausserordentlich schwer ist, einem Hunde soviel Urobilin intravenös einzuverleiben, dass es bei ihm zur Urobilinurie kommt. Das veranlasst uns zur Annahme, dass bei Fällen von Urobilinurie bei hepatischer Insufficienz zum Mindesten eine starke Durchlässigkeit der Leber für Urobilin in's Blut Voraussetzung ist. Was macht aber das Blut mit dem Urobilin? Eine Zerstörung des Urobilins durch Blutserum haben wir nicht nachweisen können; es ist uns daher nicht unwahrscheinlich, dass, wenn nicht etwa das Urobilin von den Geweben zerstört wird, es im Knochenmark zum Wiederaufbau des Hämoglobins verwandt wird; enthält es doch durchaus zur Hämoglobinsynthese brauchbare Hämopyrrolgruppen.

Wenn wir unserem Gedankengange folgend, die in der Einleitung niedergelegten (allerdings hypothetischen) quantitativen Hämoglobin-Gallenfarbstoffwechselverhältnisse der Urobilinurie zu Grunde legen, so können wir Folgendes resumiren:

In der Annahme, dass die tägliche Gallenfarbstoffmenge, die mit der Galle in den Darm kommt, 0,5—1 g betrage, wird im Darm aus diesem Gallenfarbstoffe durch Reductionsprocesse Urobilinogen, das zum grössten



Theil resorbirt wird, zum kleinsten Theil mit dem Stuhl zu Verlust geht, zu einem Theil durch Bakterien wohl auch zersetzt wird.

Sollen wir annähernd quantitative Verhältnisse einsetzen, so kann man sagen, dass wohl 10—20 pCt. wieder ausgeschieden wird, während die Grösse der Zerstörung und der Resorption sehr hypothetisch ist, vielleicht ist die Zerstörung relativ grösser.

Der grösste Theil des resorbirten Urobilinogens (vielleicht 30—40 pCt.) gelangt in die Leber. Während die Leber fast quantitativ das Urobilinogen in Gallenfarbstoff verwandelt, wird bei Erkrankungen der Leber das Urobilinogen wenig oder gar nicht mehr in Gallenfarbstoff umgewandelt, sondern gelangt in den grossen Kreislauf; die Menge des in den grossen Kreislauf gelangten Urobilinogens muss hierbei eine nicht unbeträchtliche sein, wenn es zum Znstandekommen einer klinischen Urobilinurie kommen soll. Man kann es daher auch — bei Verwendung grösserer Blutmengen — oft bei starker Urobilinurie im Blut nachweisen. Nur ein (kleiner) aliquoter Theil kommt wieder zur Ausscheidung (vielleicht 1 bis 2 pCt. der gesammten umgesetzten Farbstoffmenge), der Rest wird, falls er nicht zerstört werden sollte, zur Hämoglobinsynthese wieder verwandt.

Es scheint uns nicht unwichtig, zur Beurtheilung der klinischen Bedeutung der Urobilinurie sich mit solchen quantitativen Vorstellungen zu befassen. Wenn wir auch wissen, dass eine sogen. Urobilinurie ja nur die Ausscheidung einiger Centigramme eines Körpers bedeutet, dessen Vorkommen in kleinsten Mengen im Harn sshon normaler Weise sicher ist, so hat diese Urobilinurie doch eine ausserordentliche pathognomonische Bedeutung; man kann durch qualitativen Nachweis allein sich eben die Vorstellung eines pathologischen Geschehens verschaffen, und diese Vorstellung ist in zweierlei Richtung denkbar: Einmal, es ist die Urobilinurie bedingt durch hepatische Insufficienz; zweitens, es ist die Urobilinurie möglicher Weise aufzufassen auch als Ausdruck eines extrahepatischen pathologischen Vorganges. Mit der Discussion dieser Frage muss man sich sehr ernstlich befassen. Aus der Blutfarbstoffcomponente bilden sich, wie wir wissen, die Hämopyrrolreaction gebende Körper, die wir als Urobilinogen schlechtweg ansprechen. Insofern kann extrahepatisch eine „Urobilinurie" auftreten, wenn im Körper eine grössere Menge Blutfarbstoff zerfällt (cfr. hierzu Tsuchiya, Beiträge zur Frage der Urobilinausscheidung). Aber aus langen klinischen Beobachtungen wissen wir, dass eine derartige Urobilinurie — sie setzt ja, wie wir oben gezeigt haben, doch stets eine grössere intermediär kreisende Urobilinmenge voraus — zum Mindesten zu den grössten Seltenheiten gehört. Es wäre weiter denkbar, dass Urobilin sich durch Zersetzung von Blutfarbstoff im kreisenden Blut bildet (Icterus haemolyticus der Franzosen), aber dafür haben wir nicht den geringsten Anhaltspunkt; auch die Fälle von durch Blutgifte erzeugtem Icterus zeigen ausserhalb des Körpers keine Tendenz beim einfachen Stehenlassen des Hämoglobins sich in Urobilin zu zersetzen. Man kann daher diese Annahme als eine durch nichts gestützte Hypothese zurückweisen, dagegen ist die Frage der Urobilinurie bei Polycythämie (wie bei der perniciösen Anämie) schwieriger zu beantworten. Aber im Gedankengange unserer Untersuchungen können



wir auch hier zu einer gewissen gesicherten Auslegung kommen: Zum Zustandekommen ist — wenn wir die rein extrahepatische Entstehung ausschliessen, und diese können wir bei beiden Formen ausschliessen, da das Hämoglobin bezw. das Blut sich ausserhalb des Körpers ohne wesentliche Eingriffe bei beiden Erkrankungen nicht Urobilin entstehen lässt — indirect so denkbar, dass durch gesteigerten Zerfall von Hämoglobin eine gesteigerte Menge Gallenfarbstoff sich bildet, und diese sich zu Urobilin im Darm reducirt, welcher dann in abnormer Menge der Leber zugeführt, diese in einem Zustande relativer Insufficienz antrifft, wodurch für einen Theil des Urobilins der Eintritt in den grossen Kreislauf möglich ist, und so die Ausscheidung durch die Nieren zu Stande kommt. Das scheint für die Polycythämie zuzutreffen: hier ist aprioristisch vermehrter Blutzerfall anzunehmen, es muss also die Leber mit der Gallenfarbstoffbildung überlastet sein, daher verschmäht sie die Bilirubinbildung aus Urobilin; wir würden hier von einer relativen Insufficienz der Leber gegenüber dem Urobilin zu sprechen berechtigt sein, aber wahrscheinlich nur der starken Ueberlastung der Leberzellen mit Gallenfarbstoffbildung wegen, und nicht etwa deshalb, weil die Leberzellen im gewissen Sinne krank sind. Das Letztere dürfte für die febrilen Anämien wie die perniciöse Anämie zutreffen. Hier fanden wir den Urobilinogengehalt des Stuhles, trotz Nachfäulniss, nicht erhöht; daher darf man wohl — zumal wegen der in solchen Fällen nachweisbaren Vergrösserung der Leber — annehmen, dass die Urobilinurie nur der Ausdruck einer absoluten Leberinsufficienz ist. Wir kommen damit zum Schluss, indem wir resumiren:

Urobilin ist nicht der Ausdruck der Ausscheidung eines einzigen bestimmt definirbaren Körpers, sondern stellt dar den klinischen Ausdruck für die Ausscheidung einer Reihe Körper, die zum Gallenfarbstoff wie zum Blutfarbstoff Beziehung haben. Da sie eine nach zwei Richtungen gleichsinnige Genese haben, kann man von einer hämatogenen (extrahepatischen) Urobilinurie sprechen, die äusserst selten nur bei grossen Blutergüssen einmal beobachtet werden mag und deren Bedeutung ganz zurücktritt gegenüber der Urobilinurie, die ihren Grund hat in einer Störung der Leber. Voraussetzung für die Möglichkeit einer solchen Störung ist das Hereingelangen von Gallenfarbstoff in den Darm, Reduction dieses zu Urobilinogen, Resorption[1]), wobei befördernd auf diesen Process die Darmfäulniss ist, die bei Lebererkrankungen (mit oder ohne Verminderung der Gallenmenge) besonders häufig zu sein scheint — vielleicht auch gerade deshalb, weil die Gallenmenge vermindert ist. Also die Vorbedingung der Urobilinurie ist ein gewisses „Milieu" des Darmes, das aber speciell bei Lebererkrankungen geschaffen zu werden scheint. Die hepatische Insufficienz äussert sich in einer Unfähigkeit, das ihm zugeführte Urobilin in Gallenfarbstoff zu verwandeln, wobei eine absolute Insufficienz zu unterscheiden ist bei Er-

1) Hierauf weist ein neuer Gedankengang Hans Fischer's hin.



krankung der Leberzelle (Lebererkrankung, perniciöse Anämie, Infectionskrankheiten) und eine relative, bei der in Folge allzustarker Gallenfarbstoffbildung die Leberzelle derartig überanstrengt ist, dass sie das Urobilin passiren lässt. Von dem in das Blut gelangenden Urobilin wird ein Theil nur durch die Nieren ausgeschieden, doch ist diese Ausscheidung gerade für die Diagnose der hepatischen Insufficienz ausserordentlich werthvoll. Da der Urobilinurie ein sehr complexer Vorgang zu Grunde liegt, muss man zwar vorsichtig mit der Deutung einer solchen klinisch zu Wege gehen, doch wird diese Deutung meist eine scharfe sein können. Quantitative Schlüsse aber über den Blutumsatz können wir klinisch aus diesem Symptom nicht ziehen.

XXXVI.

Aus der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité.

Der Venenpuls im Lichte neuer photographischer Methodik.

Von

Dr. **Reinhard Ohm,**

Stabsarzt an der Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen und Assistent der Klinik.

(Mit 1 Abbildung und 23 Originalcurven im Text.)

A. Einleitung.

Die Geschichte des Venenpulses reicht weit zurück. Sie ist geknüpft an die Namen Bamberger, Friedreich, Riegel, Mackenzie, Wenckebach, D. Gerhardt, Hering, François-Franck, Frédericq, Cushny and Grosh, Morrow u. s. w. Zuletzt hat Riehl thierexperimentelle Studien über das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Verhältnissen gemacht. Mackenzie war der erste, der die Venenpulszeichnung klinisch für die topische Herzdiagnostik in grossem Umfange verwerthete; und in der That verdanken wir dem Venenpuls die Kenntniss von den verschiedenen Formen der Herzarhythmien. Ueber die Verwendung der Venenpulsregistrirung für die topische Herzdiagnostik hat aber eine wichtige Eigenschaft der pulsirenden Jugularvene zu wenig Berücksichtigung erfahren. Das ist ihre Wirkung als elastisches Manometer, welches dem rechten Herzen aufsitzend befähigt ist, die aus der Herzfüllung und Entleerung resultirenden Strom- und Druckschwankungen anzuzeigen. Während die moderne Herzdiagnostik seit der Einführung des Elektrocardiogramms es erstrebt, die verschiedenen Herzerkrankungen durch Registrirung des elektrischen Erregungsablaufs zu erkennen, dürfte die Aufgabe der Venenpulszeichnung als klinische Untersuchungsmethode vornehmlich als Functionsprüfung des rechten Herzens aufzufassen sein, soweit es sich um die mechanische Arbeit handelt, die das Herz als Pumpwerk bei seiner Blutfüllung und Entleerung zu leisten hat. Wir wissen nun aber, dass Circulationsbehinderungen im rechten Herzen entweder die Folge primärer Myopathien oder von Klappenfehlern des linken Herzens sind. Es liegt also eine gewisse Berechtigung vor, die Jugularvene für die mechanische Arbeitsleistung des Herzens in toto als Manometer anzusehen. Diese Auffassung vem Venenpuls als Manometer würde vielleicht vorherrschend geworden sein, wenn seine Lehre im Sinne Bamberger's, Friedreich's und Riegel's weiter gefördert wäre, und wenn nicht die anderen Autoren die Venenpuls-



registrirung für das Studium der Herzarythmien bevorzugt hätten. Besonders klar geht aus einer Arbeit Bamberger's vom Jahre 1863 die Auffassung über den Venenpuls als Indicator für Druckschwankungen hervor. Der Hauptgrund, warum die manometrische Eigenschaft der Jugularis sich nicht die gebührende Geltung verschaffte, dürfte wohl an den mangelhaften Methoden gelegen sein, die früher zur Verfügung standen. So erklärt es sich, dass das Verständniss für die erwähnte Eigenschaft des Venenpulses erschwert wurde. Durch meine photographische Methodik gelingt es nun einwandfreie Curven zu erhalten, in denen die Manometerschwankungen der Jugularis getreu zum Ausdruck gelangen. Durch gleichzeitige Registrirung der Herztöne mit dem Venenpuls konnte ich ferner eine grosse Schwierigkeit umgehen, die früher für die zeitliche Beurtheilung der einzelnen Pulswellen zu den Phasen der Herzrevolution bestand, denn die Herztöne trennen ja die Phasen der Herzrevolution von einander, indem sie, wie allgemein anerkannt, den Beginn der Systole und Diastole exact markiren.

Die ersten Ergebnisse meiner combinirten photographischen Methodik, d. h. der gleichzeitigen Verzeichnung des Venenpulses, Arterienpulses und Herzschalls an gesunden Menschen habe ich bereits in meiner Arbeit „Zur Lehre vom Venenpuls“ (Congressbericht des deutschen Congresses für innere Medicin, Wiesbaden, 1911, und diese Zeitschrift, 1911, Bd. 9) niedergelegt. Meine ältere, lediglich zum Studium des Venenpulses ausgearbeitete Herztonmarkirmethode habe ich inzwischen durch ein sehr viel vollkommeneres und hochempfindliches Herzschallregistrirverfahren ersetzt. (Siehe meine Arbeit: „Die Verwendung eines Gelatinehäutchens für die Registrirung des Herzschalls“, diese Zeitschrift, 1912, Bd. 11.)

Abgesehen davon, dass meine combinirte Registrirmethode eine Reihe von Einzelheiten am Venenpuls, deren Deutung früher nur das Resultat von Vermuthungen und Schlüssen sein konnte, sicherstellt, lässt sie auch neue bisher ungekannte Erscheinungen an dem Verhalten des Venenpulses erkennen. Diese Gründe berechtigen dazu, die Lehre vom Venenpuls im Lichte der neuen Methodik einer Revision zu unterwerfen.

Ehe ich die Resultate meiner Methodik vorlege, möchte ich die Registrireinrichtung in ihrer jetzigen vervollkommneten und technisch abgeschlossenen Form im Bilde bringen (siehe die Abbildung), und dazu einige Erläuterungen geben unter Hinweis auf meine Arbeiten: „Ein Apparat für photographische Registrirung von Bewegungsvorgängen“ (Münchener med. Wochenschr., 1910, No. 28) und „Eine Einrichtung für photographische Pulsregistrirung“ (dieselbe Zeitschr., 1910, No. 35).

B. Einiges über die Methodik.

In Abänderung der in der zuletzt erwähnten Veröffentlichung beschriebenen Einrichtung habe ich zunächst die Schiene L, die früher am Boden in der Richtung des unter dem Tisch entworfenen Lichtbandes als Verlängerung der optischen Bank B aufgestellt war, oben an einem verticalen festen Stativ angebracht (siehe die Zeichnung). Sie dient

lediglich zur Führung eines Schlittens, welcher das Organ R für die Registrirung des Venenpulses trägt. Der Venenpulsschreiber kann vermittelst einer mit Zahn und Trieb versehenen Stange in senkrechter Richtung verschoben werden, während die Schlittenführung die Verschiebung in sagittaler Richtung erlaubt. Die Axe selbst, durch die die Pulsation der Vene auf das Spiegelchen s übertragen werden, ist abweichend von der früheren Construction auf Spitzen gelagert. Das Spitzenlager ist so construirt, dass das der Mitte der Welle aufsitzende Stäbchen b mit dem Spiegelchen s genau senkrechte Ausschläge beschreibt, ohne dass während der Drehungen der in ihrem Lager eingepassten Welle eine nennenswerthe Reibung entstehen oder auch das Spielen der Welle beeinträchtigt werden könnte. Das Axenlager ist, wie schon früher beschrieben, nach allen Richtungen hin verstellbar. Die Möglichkeit, das Stäbchen b_1 jetzt von oben her gegen die pulsirende Vene führen zu können, bedeutet für die Aufnahmetechnik eine wesentlich Erleichterung und Vereinfachung. Nicht nur das von mir für meine Untersuchungen besonders angegebene Untersuchungsbett, sondern auch jede andere Krankenbettstelle kann für die Aufnahme benutzt werden, da sie bequem unter der Schiene Platz findet. Die Organe D für die Registrirung des Arterienpulses und H für die des Herzschalls mit ihren Spiegelchen s, sowie die Glasplatte g befinden sich im Bereiche des senkrechten Lichtbandes an Trägern, die seitlich an dem Stativ angebracht, in mehreren Richtungen verstellbar sind. An Stelle meiner alten Doppelkapsel bediene ich mich für die Registrirung des Arterienpulses einer einfachen Kapsel, die mit feinstem Gummi überspannt ist. Die Gummihaut liegt horizontal (siehe bei D!). Die Excursionen der Membrane werden central abgenommen, im Gegensatz zu der Frankschen Methode, bei welcher die Schwingungen einer Randparthie ausgenutzt werden. Abgesehen von dem Vorzug der centralen Abnahme der Schwingungen lässt sich bei meiner Kapsel in sehr bequemer Weise, ohne das Spiegelchen zu entfernen, die Gummimembrane erneuern. Durch einen über der Kapsel verschieblichen Spannring kann ferner die Membranspannung beliebig abgeändert werden. Der Spannring dient gleichzeitig zur Befestigung der Membrane auf der Kapsel. Aus der Zeichnung bei D in der Figur ist die Function des Organs leicht zu verstehen. Eine Beschreibung der Kapsel habe ich auch gelegentlich der Veröffentlichung meiner Herzschallregistrirmethode mit dem Gelatinehäutchen gegeben, auf die ich schon oben hinwies. Diese in der genannten Veröffentlichung eingehend beschriebene und wissenschaftlich näher begründete Herzschallregistrirmethode verkörpert in der Zeichnung der kleine Apparat bei H.

Zu ergänzen habe ich ferner noch, dass zur Projection des senkrechten Spaltbildes an Stelle der kleinen cylindrischen Linse auf der optischen Bank eine biconvexe Linse Verwendung findet. Das hat den Vortheil, dass die Unterbrechungen des gesammten durch den Spalt tretenden und durch die Linse gesammelten Lichtes in nur einem einzigen Punkte — nämlich im Strahlensammelpunkte — erfolgen können. Erwähnen will ich ferner noch, dass ich in der Casette meines photographischen Kymographions eine automatische Aufwickelvorrichtung für



das belichtete photographische Papier angebracht habe. Das in die Casette gelangte Papier regulirt den Fall eines Gewichts, wobei es sich an einem durch das fallende Gewicht in Rotation versetzten Cylinder aufrollt.

Der mit dem belichteten Papier bewickelte Cylinder wird dann nach der Aufnahme aus der Casette genommen.

Eine ausführliche Zusammenfassung der gesammten Technik und Methodik sowie der Resultate wird in einer Specialmonographie gegeben werden.

Hingewiesen sei nur noch darauf, dass im principiellen Gegensatz zur Methodik O. Frank's meine Methodik der Natur jedes einzelnen der drei Bewegungsvorgänge besonders Rechnung trägt. Nur so ist es möglich, dass sehr naturgetreue Aufnahmen erhalten werden; so lassen sich Entstellungen am sichersten vermeiden. Die Registrirung des Herzschalls erfordert, soll sie nach Möglichkeit correct sein, eine hochempfindliche Membrane. Eine solche lässt einen hohen Grad von Dämpfung zu. Die Dämpfung wiederum schützt vor Entstellungen. Mein Verfahren mit dem Gelatinehäutchen dürfte, wie ich zeigen konnte, allen Anforderungen entsprechen. Was den Venenpuls betrifft, so erfordert seine Verzeichnung ein Verfahren, das den Eigenthümlichkeiten dieses Pulses gerecht wird. Exacte übersichtliche Venenpulsaufnahmen dürften sich am besten mit meiner Methodik auf dem Wege directer, starrer photographischer Uebertragung gewinnen lassen. Besondere Versuche überzeugten mich, dass das Lufttransmissionsverfahren, wie es von O. Frank bei seiner Methode verwendet wird, sich für den Venenpuls nicht gut eignet. Hinsichtlich der optischen Anordnung und Lichtführung bei meiner Einrichtung hebe ich den Vortheil der exacten gleichzeitigen Verzeichnung hervor. Ueber die Gleichzeitigkeit besteht während der Aufnahme, und besonders auf den gewonnenen Curven selbst, eine exacte Controle. Das wird dadurch ermöglicht, dass die von einer einzigen Lichtquelle erzeugten, und durch die Convexlinse gesammelten Strahlen im Sammelpunkte durch die die Zeit markirenden Schwingungen der Pendelstange unterbrochen werden. Der Pendelschatten fällt daher gleichzeitig auf sämmtliche Spiegelchen und die Glasplatte. Werden nun die Bewegungsvorgänge genau senkrecht übereinander verzeichnet, so vereinigen sich auf dem Papier die drei kurzen von den Spiegelchen reflectirten Pendelschatten mit dem langen von der länglichen Glasplatte zurückgeworfenen Schatten zusammenfallend zu senkrechten Schattenlinien. An einer solchen nur durch die Uebersicht möglichen Controle fehlte es bisher. Dadurch ferner, dass sämmtliche Spiegelchen das Licht in dieselbe Richtung zurückwerfen, von wo es auf sie fällt, wird die Reflexion unter gleichen Winkeln überflüssig. Die Reflexion unter denselben Winkeln würde nothwendig sein, wenn die Lichtquelle seitlich aufgestellt wäre, wie es bei anderen Methoden der Fall ist. Bei meiner Anordnung kann man also davon absehen, dass die Spiegelchen ausgerichtet in derselben Ebene übereinander liegen; sie brauchen sich nur übereinander zu befinden, wobei ein Spiegelchen mehr vorn, das Andere mehr hinten gelegen sein darf. Diese Anordnung habe ich besonders



mit Rücksicht auf die Registrirung des Venenpulses gewählt. Da dieser in gewissem Sinne auf dem Wege directer Photographie gewonnen wird,

so erheischt das eine Einstellung des Registrirorgans von Fall zu Fall, während die Spiegelchen für den Arterienpuls und Herzschall stets an



derselben Stelle verbleiben können, da die Uebertragung hier durch Lufttransmission vor sich geht. Die beschriebene Projection eines senkrechten Lichtbandes mit Hülfe eines von einer einzigen Lichtquelle erleuchteten Spaltes hat den weiteren Vorzug, dass beliebig viel Spiegelchen in seinem Bereiche aufgestellt werden können, also eine Reihe von Bewegungsvorgängen auf diese Weise zu registriren sind; denn die Länge des Lichtbandes kann beliebig durch Benutzung verschieden langer Spalte geändert werden. Sie wächst auch mit zunehmender Entfernung vom Spalt. Der Lichtstreifen könnte so in einer Länge von mehreren Metern noch photographisch wirksam benutzt werden. (Die ganze Einrichtung und sämmtliche dazu gehörigen Apparate stellt der Universitätsmechaniker W. Oehmke, Berlin, Luisenstrasse, her.) Die Anfertigung der Apparate unterliegt meiner ständigen Controle.

C. Der normale Venenpuls.

Bekanntlich verstehen wir hierunter das Pulsiren der Venae jugulares, das bei Menschen mit gesunden Kreislauforganen häufig auftritt. Mehrjährige, daraufhin gerichtete Beobachtungen überzeugten mich, dass bei den meisten Menschen die Halsvenen pulsiren. Die Erscheinung ist am besten in tiefer Rückenlage wahrzunehmen. Der normale Venenpuls hat ein typisches Bild, welches graphisch dargestellt unter normalen Verhältnissen stets wiederkehrt. Wir sind auch berechtigt, von einem normalen Venenpuls zu sprechen, wenn das unter normalen Verhältnissen übliche Bild wiederkehrt bei Individuen mit nachweisbaren Veränderungen am Herzen. Man kann dann sagen, dass die Veränderungen am Herzen — gewöhnlich handelt es sich dann um leichte Abweichungen vom normalen Verhalten — keinen Einfluss auf die normale Gestaltung des Venenpulses haben.

Um das Zustandekommen des normalen Venenpulses in seinen Einzelheiten zu verstehen, ist es zweckmässig, einige Vorgänge bei der normalen Herzrevolution in Zusammenhang mit der Blut-Füllung und -Entleerung des Herzens zu betrachten und ausserdem die durch die normale Herzbewegung erzeugten intrathoracischen Druckschwankungen zu erörtern, die ja bekanntlich auf den Abfluss des Venenblutes zum Herzen von Einfluss sind.

Mit Systole oder Diastole schlechtweg bezeichnen wir bekanntlich stets die Ventrikelsystole bezw. -diastole. Während die Vorhofsystole die erste Phase der Herzrevolution darstellt, also eine eigene Periode repräsentirt, fällt die Vorhofdiastole zeitlich in die zweite Phase, in die Ventrikelsystole, und dann noch anhaltend in die dritte Phase, in die gemeinsame Herzdiastole. Wir kennen im Beginn der Ventrikelsystole eine Anspannungs- oder Verschlusszeit, zu welcher sämmtliche Klappen am Herzen geschlossen sind. Denn die beginnende Drucksteigerung in den Ventrikeln hat die Atrioventricularklappen bereits zum Schluss gebracht, dagegen den von der vorhergegangenen Diastole her bestehenden Schluss der Semilunarklappen noch nicht gesprengt. Diese Sprengung kann erst erfolgen, wenn der Ventrikeldruck den



in der Aorta und Arteria pulmonalis herrschenden Druck überbietet. Eine zweite, wenn auch sehr kurze Verschlusszeit besteht auch im Beginn der Ventrikeldiastole. Auch jetzt sind sämmtliche Klappen am Herzen geschlossen. Das rührt daher, weil, während die Semilunarklappen bereits im allerersten Beginn der Ventrikelerschlaffung geschlossen werden, die Atrioventricularklappen zu dieser Zeit noch nicht wieder geöffnet sein können. Die Oeffnung dieser Klappen kann erst bei weiterer Zunahme der Ventrikelerschlaffung erfolgen, nachdem der Druck hier soweit erniedrigt ist, dass der Vorhofdruck überwiegt. Erst dann kann ein Abfluss des Blutes aus dem Vorhof in den Ventrikel erfolgen. Diese diastolische Kammerfüllung wird mit der nächsten Präsystole vervollständigt. Die erwähnte Phase der zweiten Verschlusszeit im Beginne der Diastole wurde von Mackenzie als postsphygmische Periode bezeichnet.

Was nun die durch die normale Herzbewegung erzeugten intrathoracischen Druckschwankungen betrifft, so haben dieselben den Grund ihrer Entstehung in der systolischen Verkleinerung und diastolischen Vergrösserung des Herzens. Während der Systole entsteht daher eine Drucksenkung, während der Diastole eine Drucksteigerung im Thorax. Man hat den Zustand der systolischen Herzverkleinerung als Meiocardie, den der diastolischen Vergrösserung als Auxocardie bezeichnet. (Siehe auch Sahli's Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden!) Die systolische Verkleinerung des Herzens und die mit der intrathoracischen Drucksenkung einhergehende Aspirationswirkung erklärt die ventrikelsystolische Entleerung der Drosselvene. Ein zweites, diesen Abfluss begünstigendes Moment ist die während der Ventrikelsystole einsetzende Erschlaffung der Vorkammern, die von dem einströmenden Blut gedehnt werden. Dazu kommt als drittes, den Abfluss des Venenblutes zum Herzen unterstützendes Moment der Umstand, dass das in den extrathoracischen Venen, also auch in den Venae jugulares befindliche Blut unter Atmosphärendruck steht, sodass eine Vis a tergo noch mitwirkt. Normaler Weise kommt es aus den genannten Gründen stets zu einer ventrikelsystolischen Entleerung der Vene. (Vergl. auch Riegel!) Die Vene collabirt in diesem Moment, der sich in den Curven als tief abfallende Linie kundgiebt. Die während der Ventrikeldiastole eintretende intrathoracische Drucksteigerung dürfte der Grund sein, warum unter gesunden Verhältnissen während der gemeinschaftlichenHerzdiastole kein Gefälle in der Vene eintritt. Andererseits ist in Betracht zu ziehen, dass bereits systolisch die Vene geleert ist.

Nach diesen Vorbemerkungen will ich nun zu der Besprechung des normalen in den Curven 1, 2, 3 und 4 dargestellten Venenpulses übergehen. In den Curven 1, 2 und 3 ist der Radialispuls uud Herzschall mitgeschrieben. In Curve 4 ist Herzschall und Radialispuls deswegen nicht mitgezeichnet, um zu zeigen, dass die einzelnen Wellen auch in dem allein registrirten Venenpuls zu erkennen sind. Ich komme bei der Erklärung der Curven noch darauf zurück. Bemerken will ich noch, dass die Curven stets in Athemstillstand geschrieben werden. Es ist das nothwendig, um den Einfluss der nur durch die Herzbewegung hervorgerufenen Strom- und Druckschwankungen erkennen zu können. Die Curve 1 stammt



von einem gesunden Mädchen mit gesundem Kreislaufsystem. Die Herztöne sind hier mit meinem älteren Verfahren, das ich als objective Tonmarkirung hinstellen möchte, registrirt worden. Man erkennt am Venenpuls deutlich drei mit jeder Periode wiederkehrende Wellen, von denen eine ein Zeittheilchen vor dem ersten Ton entsteht. (Vergl. den Fusspunkt dieser Welle zur Lage des 1. Tons!) Diese Welle kann nur die Vorhofs- oder präsystolische Welle (pr) sein. Wir wissen von ihr, dass sie durch die Contraction des rechten Vorhofs erzeugt wird. Die darauffolgende Welle fällt mit ihrem Fusspunkt zeitlich in den Bereich des 1. Herztons. Es ist das die von Hering als „Kammerklappen", von Rihl als „vk" bezeichnete erste Ventrikelwelle. Mackenzie hat sie bekanntlich mit „c" bezeichnet. Die Welle verdankt ihre Entstehung dem Tricuspidalklappenschluss. Aus praktischen Gründen habe ich vorgeschlagen, sie systolische Welle zu nennen. Es sollte damit das zeitliche Moment besonders betont sein. Die Bezeichnung Kammerklappenwelle halte ich aber auch deshalb für nicht vollkommen zutreffend, weil nicht immer mit Sicherheit der rein venöse Charakter dieser Welle erkannt werden kann. Eine arterielle Verunreinigung durch mitgetheilte Carotispulsation lässt sich nicht in allen Fällen ausschliessen und zwar um so schwerer, als das zeitliche Zusammenfallen der Carotiswelle mit der Kammerklappenwelle nur eine Wellenerhebung nothwendig macht. Wenn ich auch selbst auf Grund meiner Registrirversuche und aus bestimmten andern Gründen der Ansicht bin, dass für gewöhnlich mit meiner Methode nur die rein venöse Welle registrirt wird, so halte ich es doch für angezeigt, eine Bezeichnung zu wählen, die auch die eventuelle Verunreinigung der „vk-Welle" durch die Carotiswelle wenigstens zeitlich zum Ausdruck bringt. Der Ausdruck: systolische Welle würde zeitlich die in Frage stehende arterielle Verunreinigung mitfassen. Es folgt nun eine kleine, aber scharf ausgeprägte Zacke (siehe in der Curve bei z!), welche im Bereiche des 2. Herztones gelegen ist. Dieses Zäckchen kann nur durch den Schluss der Semilunarklappen und zwar naturgemäss durch den der Pulmonalklappe zu Stande kommen. Ich habe es in meiner früheren Arbeit: „Zur Lehre vom Venenpuls" als Semilunarklappenschlusszäckchen bezeichnet. Ich nenne es nun Pulmonalklappenschlusszäckchen und bezeichne es mit dem Buchstaben z. Diese kleine Zacke rührt her von der Erschütterung, die der prägnante Schluss der Pulmonalklappe erzeugt. Es markirt sich dieser Vorgang meistens, wenn die Klappe mit der ihr eigenthümlichen Promptheit geschlossen wird. Gleich im Anschluss an das Pulmonalklappenschlusszäckchen setzt nun die dritte Welle des normalen Venenpulses ein, die zweite in die Diastole fallende Ventrikelwelle. (Siehe in der Curve bei d!) Ueber die Herkunft dieser Welle bestehen Meinungsverschiedenheiten. François-Franck hat das kammerdiastolische Hinaufrücken der Herzbasis für die Entstehung dieser Welle verantwortlich gemacht. Landois und Wenkebach sind der Ansicht, dass die diastolische Welle mit dem Semilunarklappenschluss zusammenhängt. Morrow spricht die peripherische Wiederfüllung der Vene als Ursache an und lässt sie überhaupt nicht durch ein Moment der Herzthätigkeit ausgelöst sein. Rihl ist der An-



sicht, „dass ein diastolisches Moment den Ablauf einer durch die venöse Stauung bedingten Welle mehr oder minder stark modificiren kann". Er fasst diese von ihm als „vs + d" bezeichnete Welle als den Ausdruck einer Stauung des venösen Blutes an den geschlossenen Atrioventricularklappen auf. Aus meinen Curven geht nun klar hervor, dass die diastolische Welle stark ausgebildet ist, und stets einen durchaus selbständigen Charakter aufweist. Die kräftige Erhebung setzt gleich im Beginn der Diastole unmittelbar nach dem Erklingen des 2. Herztones ein. Ihre zeitlichen Beziehungen zum 2. Herzton sind gesetzmässig. Der Beginn der Erhebung der Welle wird, wie aus den Curven ersichtlich, durch das Pulmonalklappenschlusszäckchen eingeleitet, wenn letzteres sich in der Curve markirt. Dass die Welle nicht einfach mit einer Blutstauung an den geschlossenen Atrioventricularklappen erklärt werden kann, leuchtet wohl ein. Denn dann wäre nicht einzusehen, warum sie nicht früher, und zwar schon während der Systole beginnt, was allerdings von Riehl angenommen wird. Meine Curven zeigen aber klar den rein diastolischen Beginn. Es muss also ein Moment im Beginne der Diastole die Welle zu Stande bringen. Es muss ferner dieses Moment über eine gewisse Kraft verfügen; denn sonst liesse sich die starke Welle nicht erklären. Die gesetzmässigen Beziehungen zum 2. Ton bezw. zum Pulmonalklappenschlusszäckchen legen die Vermuthung nahe, dass ein bestimmter, gleich nach dem Klappenschluss eintretender Vorgang die Ursache der diastolischen Welle ist. Das ist die Durchbiegung der Pulmonalisklappe in das Lumen des rechten Ventrikels hinein, in Folge der enormen Druckzunahme in der Arteria pulmonalis. Dass dieser Vorgang eintreten muss, kann nicht Wunder nehmen, wenn man bedenkt, dass die entfalteten Taschenventile wie elastische Membranen jedem Druck nachgeben müssen. Diese Durchbiegung nun bedeutet eine Raumverdrängung des Blutes im Ventrikel, der ja bekanntlich selbst bei maximalster Contraction niemals ganz blutleer wird, vielleicht aber auch schon zu dieser Zeit beginnt sich zu füllen. Eine Raumverdrängung erzeugt aber eine Welle. Die Welle nun pflanzt sich fort durch das Ventrikelblut und wird auch, falls die Tricuspidalklappe noch geschlossen ist, wie durch eine elastische Membrane hindurch weitergegeben zur Peripherie.

In Uebereinstimmung mit diesem Entstehungsmodus der diastolischen Welle steht die Thatsache, dass bei gesteigertem Druck im kleinen Kreislauf die Welle kräftiger als normal ist. Bei gesteigertem Druck muss eben auch die Durchbiegung der Klappe besonders stark sein. Ich werde in den später zu besprechenden Curven darauf zurückkommen. Gegen die Auffassung Morrow's, die Welle hinge nicht mit Vorgängen bei der Herzrevolution zusammen, sondern erkläre sich einfach durch die Wiederfüllung der Vene von der Peripherie her, spricht der Umstand, dass dieser Vorgang sich in vielen meiner Curven besonders ausdrückt, und zwar gewöhnlich dann, wenn die Herzrevolutionen genügend lang sind. So sieht man in Curve 5, die einen nicht völlig normalen Venenpuls darstellt, die peripherische Füllung der Vene in Gestalt der leicht gebogenen und mit P. F. bezeichneten Linie. Diese Erhebung zeichnet sich durch den geringen Abfall aus. Mit der von Rihl aufgenommenen



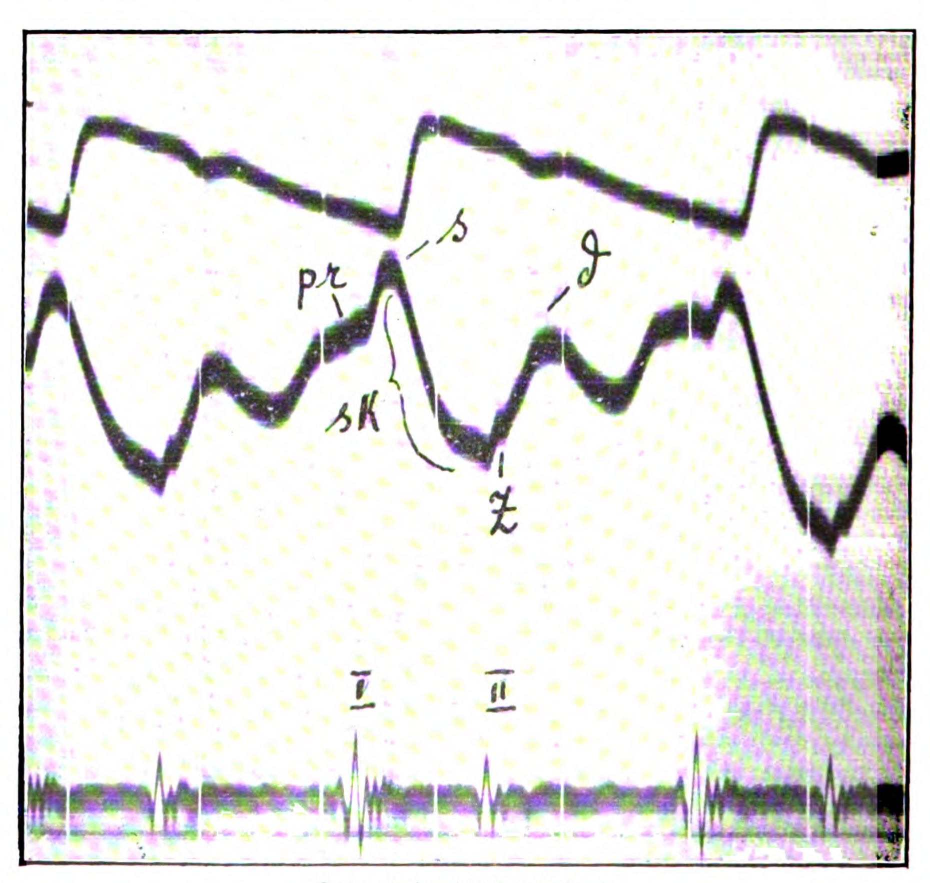
Stauungswelle „s“ ist diese Erhebung nicht identisch. Eine solche Stauungswelle setzt sich in Curve 5 im Anfangstheil der die peripherische Füllung darstellende Linie P. F. noch besonders ab. Die kleine Erhebung, in Curve 5 nicht besonders bezeichnet, tritt gleich im Anschluss an den Abfall der diastolischen Welle d auf. Die peripherische Venenfüllung setzt sich gewissermaassen auf sie auf. Diese Stauungswelle kommt nur beim pathologischen Venenpuls vor, und ist dann, worauf ich später zurückkommen werde, als Effect des diastolischen Abflusses aus der Vene zum Herzen und der damit verbundenen Ventrikelfüllung aufzufassen. Eine solche, wenn auch geringe, diastolische Entleerung der Vene zeigt auch in Curve 5 der Abfall der diastolischen Welle. Durch Rückstauung schwillt dabei die Vene an. Unter normalen Verhältnissen wäre dieser Vorgang erst während der Präsystole zu erwarten, weil dann erst die Kammerfüllung vollständig geworden, eine Rückstauung erzeugen könnte. Durch die Registrirung der präsystolischen Welle wird sie aber verschluckt.

Ich muss nun auf einen Vorgang eingehen, der in allen normalen Curven deutlich ausgesprochen ist, nämlich auf den Abfall der systolischen Welle s. Dieser tiefe Abfall, den die mit s k bezeichnete Linie ausdrückt und der sich während der Austreibungszeit abspielt, zeigt die Entleerung der Vene an. Man hat diesen Abfluss des Blutes aus der Vene als systolischen Venencollaps bezeichnet. Ueber das Zustandekommen dieses Collapses während der Ventrikelsystole wurden bereits Erörterungen angestellt. Der Vergleich mit den Herztönen zeigt, dass der normale Collaps in der That rein ventrikelsystolisch ist und am Ende der Austreibungsperiode endigt. Der Vergleich mit dem Arterienpuls lehrt, dass gleichzeitig mit dem Collaps der Vene die Ausdehnung der Arterie statthat. Dieser Umstand hat dazu geführt, dem normalen Venenpuls die Bezeichnung: „negativer Venenpuls“ zu geben. Bemerkenswerth ist, dass die normale Collapslinie (s k) oft leicht gebogen erscheint, besonders im unteren Abschnitt. Und zwar ist die Convexität nach der Seite des Papierablaufs, also nach links, zur systolischen Welle hin gerichtet. Diese Krümmung ist der Ausdruck, dass die Geschwindigkeit des Abfalls sich ändert und zwar im Sinne einer Geschwindigkeitszunahme. Am Ende des Collapses lässt die Geschwindigkeit wieder nach. Die Linie wird entweder wieder gerade, oder nimmt manchmal auch eine leichte Biegung nach der entgegengesetzten Seite an, als Zeichen der beginnenden Erschwerung des Abflusses. Zu einer wirklichen Stauungswelle kommt es aber unter gesunden Verhältnissen am Ende des systolischen Venencollapses nicht. Wenigstens habe ich bei meinen zahlreichen Registrirungen normaler Venenpulse herzgesunder Menschen niemals eine echte ausgebildete systolische Stauungswelle, eine „v s-Welle“ im Sinne Rihl's und Hering's, auftreten sehen. Eine ausgebildete systolische Rückstauungswelle gelangte nur bei herzkranken Menschen in meinen Curven zur Verzeichnung. Ich werde bei der Besprechung des pathologischen Venenpulses darauf näher eingehen, sowie auf die durch Stauung bedingte veränderte Beschaffenheit der Collapslinie zurückkommen.

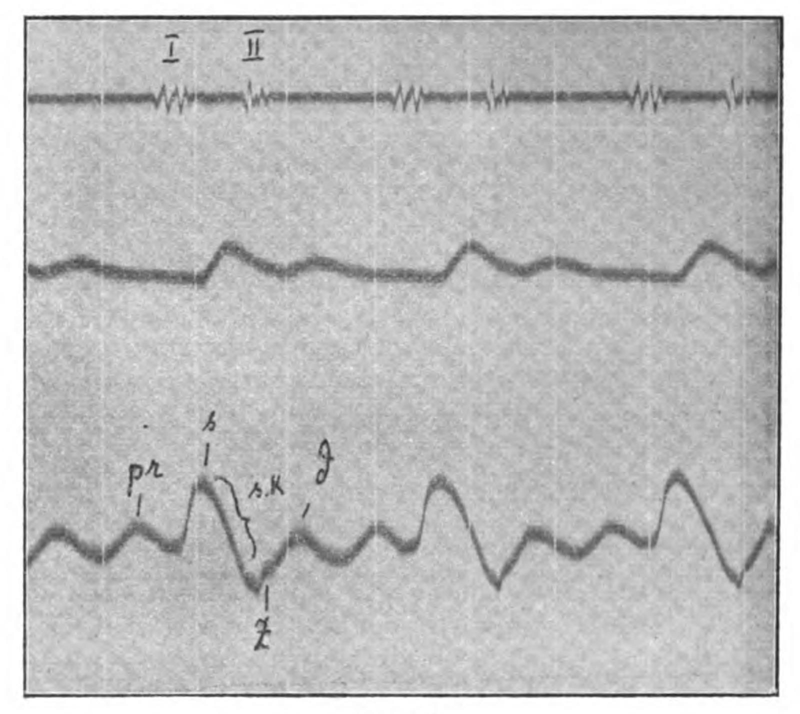
Zu den normalen Curven 1, 2, 3 und 4 ist noch zu bemerken, dass



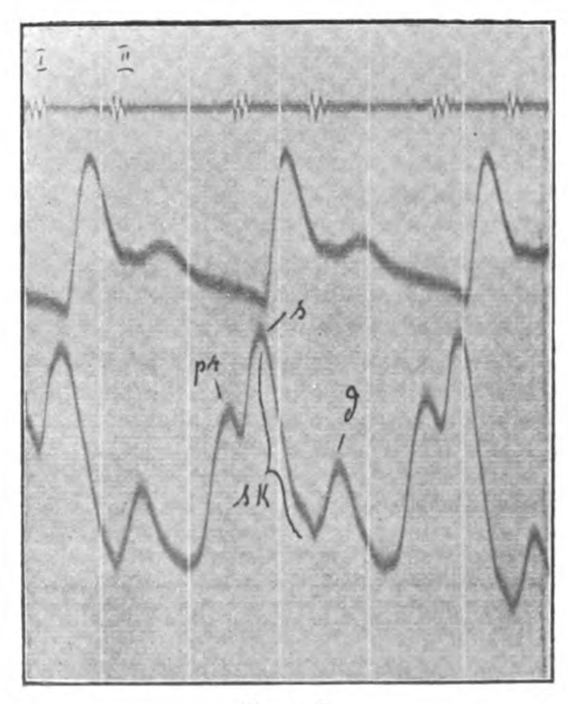
Curve 2, 3 und 4 von gesunden, kräftigen, jungen Männern mit gesunden Kreislauforganen stammen. In Curve 3 verschwindet in dem steilen Anstieg der diastolischen Welle das Pulmonalklappenschlusszäckchen. Angedeutet ist es in der zweiten Pulsperiode noch zu erkennen. Die Andeutung eines diastolischen Abflusses während der zweiten Pulsperiode ist auf einer Atomstörung zurückzuführen. In Curve 4 kann man sich an dem allein gezeichneten Venenpuls durchaus orientiren, und zwar mit Sicherheit an dem Pulmonalklappenschlusszäckchen z, welches die diastolische Welle einleitet. Die vor dem Zäckchen abfallende Linie ist der systolische Collaps mit der systolischen Welle. Die Welle davor kann nur die präsystolische sein. Dass Curve 5 keinen normalen Venenpuls darstellt, wurde bereits erwähnt. Sie ist deswegen an dieser Stelle aufgeführt, um die peripherische Füllung der Vene und die Stauungswelle zu illustriren. Beide Bewegungen sind, wie erwähnt, in dieser Curve enthalten. Ausser den normalen systolischen Collaps sieht man auch einen geringen diastolischen Abfall, welcher zu der beschriebenen Rückstauung führt. Hierin liegt das Abnorme dieser Venenpulscurve. Der Herzschall in Curve 5 zeigt entsprechend dem Auscultationsbefunde ein systolisches Geräusch. Dieses Geräusch war bei dem Patienten die einzig nachweisbare krankhafte Erscheinung am Herzen.



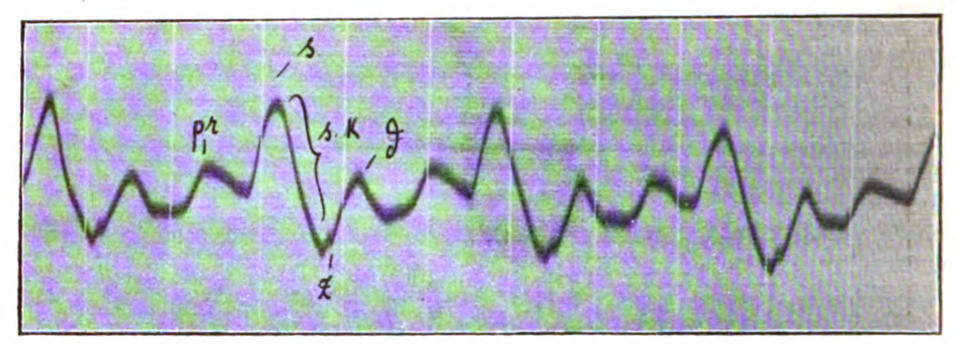
Curve 1 (natürliche Grösse).



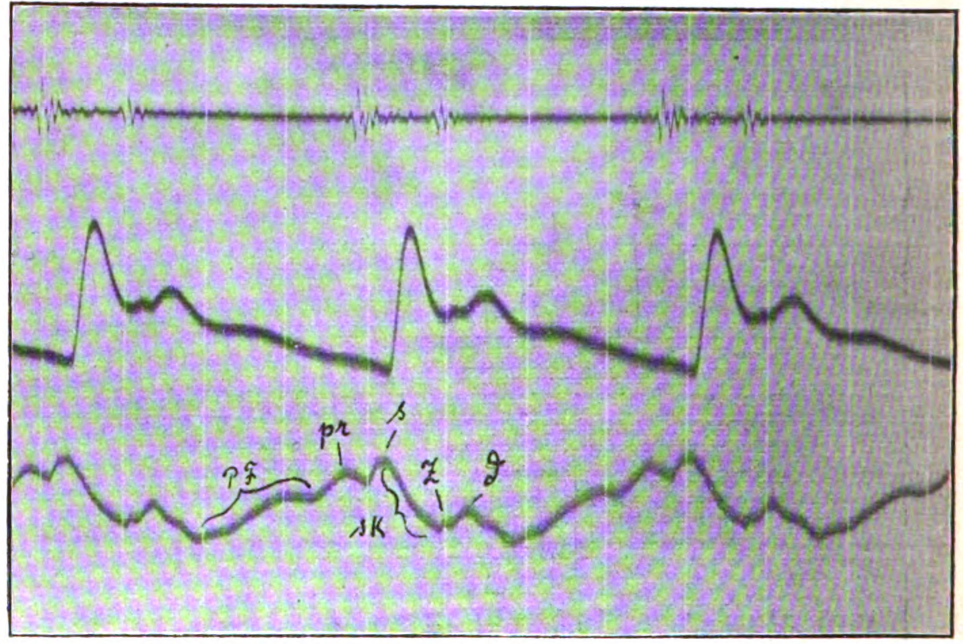
Curve 2.



Curve 3.



Curve 4.



Curve 5.

D. Der pathologische Venenpuls.

Der Uebersichtlichkeit halber ist eine Eintheilung des pathologischen Venenpulses erwünscht. Es mögen diejenigen Formen, bei denen die drei typischen Wellen des Pulses erhalten geblieben sind, unterschieden werden von solchen Formen, die die typischen Wellen mehr oder weniger vermissen lassen. Es ist zweckmässig, die atrio-ventriculären Formen von den ventriculären und auriculären zu trennen. Wenn auch die Formen vielfach in einander übergehen, so ist es doch vortheilhaft, diese Eintheilung aus praktischen Gründen beizubehalten. Es mag darauf hingewiesen sein, dass nur vorwiegend atrio-ventriculäre und vorwiegend ventriculäre Venenpulse in Betracht kommen. Die selteneren auriculären Formen sollen in dieser Arbeit nicht zum Gegenstand einer besonderen Erörterung gemacht werden. Da bei der Besprechung der pathologischen Formen eine Reihe von neuen bisher ungekannten Erscheinungen in den

Curven zu Tage treten, so erscheint es angezeigt, die in den Curven eingetragenen Buchstaben-Bezeichnungen vorher zu erläutern. Der Vollständigkeit halber wiederhole ich dabei noch einmal die schon im Text erwähnten Bezeichnungen des normalen Venenpulses.

pr = präsystolische Welle.
s = systolische Welle.
sr = systolische Rückstauungswelle.
sk = systolischer Collaps.
z = Pulmonalklappenschlusszäckchen.
d = diastolische Welle.
PF = peripherische Venen-Füllung.
dk = diastolischer Collaps.
sd = systolische Druckstauungswelle.
dr = diastolische Rückstauungswelle.

Zu den Curven bemerke ich ferner noch, dass in allen Fällen der Radialpuls gleichzeitig mit gezeichnet ist. Sämmtliche Curven sind in Athemstillstand gewonnen, bis auf eine. Bei der betreffenden Curve ist auf die Athmungsstörung hingewiesen.

1. Atrio-ventriculäre Formen.

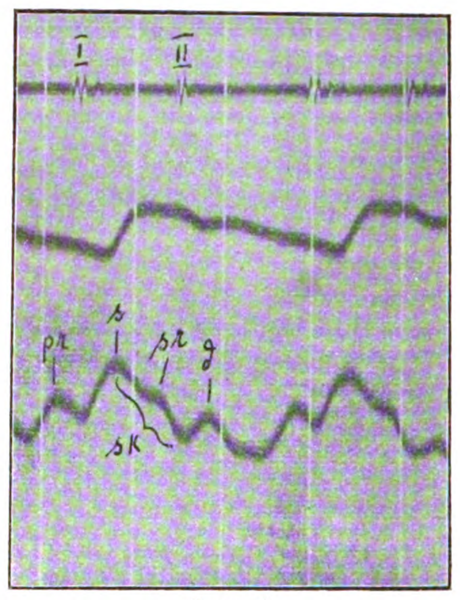
a) Formen mit erschwerter ventrikel-systolischer Entleerung der Vene und systolischer Rückstauungswelle (dazu siehe die Curven 6, 7, 8, 9, 10).

Diesen Formen liegt ein mässiger Grad von Stauung im rechten Herzen zu Grunde, der zu einer höhergradigen Deformirung des normalen Venenpulsbildes nicht führt, aber dennoch die durch die Circulationsstörung bedingten Veränderungen deutlich erkennen lässt.

Curve 6 stammt von einem Patienten mit einer leichten Myopathia cordis. Er wurde unter der Diagnose Präsclerose in dem Krankenblatt geführt. Anamnestisch ist bemerkenswerth, dass der Patient an Angina pectoris ähnlichen Anfällen litt. Während des Anfalls bestand ein Beklemmungsgefühl in der Herzgegend, verbunden mit allgemeinem Angstgefühl. Auch in der anfallsfreien Zeit bestand ein Druckgefühl in der Herzgegend. Objectiv war am Herzen nichts Besonders festzustellen. Insbesondere konnte eine Vergrösserung des Herzens mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden. Die Herzthätigkeit war regelmässig; die Töne hörten sich rein an. Eine geringe arterielle Hypertension war vorhanden. In dem Ablauf der Venencurve findet sich gegenüber dem normalen Verhalten eine deutliche Veränderung. Es erscheint die Collapslinie des systolischen Venencollapses nach der Seite der diastolischen Welle hin convex leicht gebogen und ferner mit einer Wellenerhebung versehen (siehe bei sr). Sonst ist der Ablauf des Venenpulses normal. Die veränderte Form der Collapslinie deutet darauf hin, dass die Entleerung der Vene unter zunehmendem Widerstand vor sich geht. Dieser Widerstand führt zu der erwähnten pathologischen Rückstauungswelle. Man muss aus dieser Curve entnehmen, dass der rechte Vorhof nicht genügend entleert ist und Blut zurücklässt. Die Folge davon ist, dass die Ent-

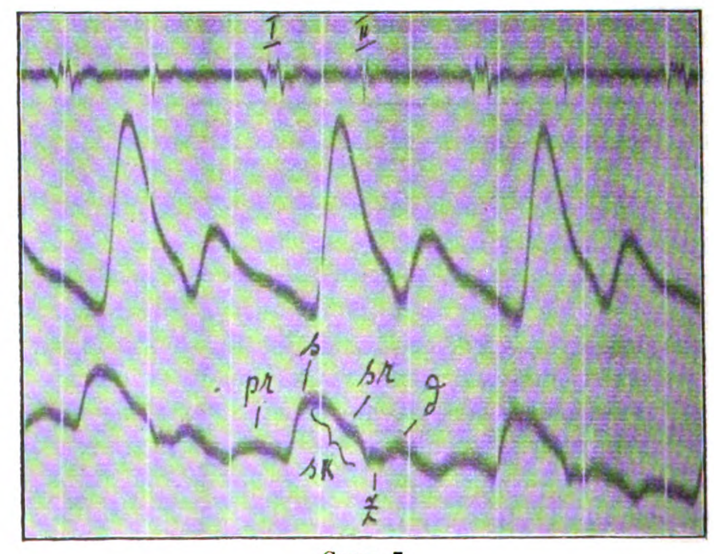


leerung des Blutes aus der Vene mit Schwierigkeiten vor sich geht. So kommt es zu einer Stauung, die sich in der Venenpulscurve kundgiebt.



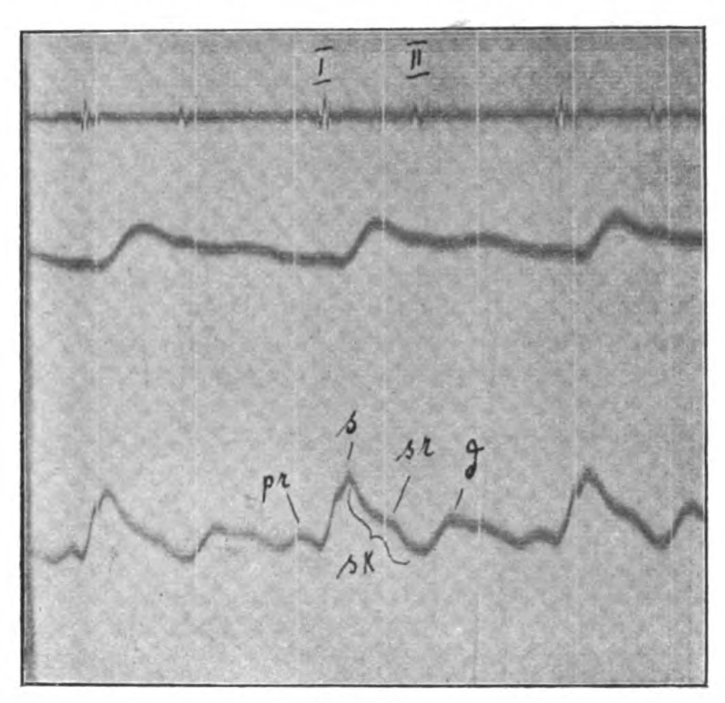
Curve 6.

In Curve 7, die von einem anderen, an leichter Myopathie erkrankten jungen Mann herrührt, ist die nämliche Veränderung in der Venenpulscurve zu constatiren. Die Collapslinie zeigt auch hier eine deutliche Durchbiegung mit der Convexität nach der Seite der diastolischen Welle hin und ebenfalls eine Stauungswelle. Objectiv war in diesem Falle eine Verbreiterung des Herzens nach rechts nachweisbar. Die Töne hörten sich rein an. Der Patient hatte zeitweise Unregelmässigkeiten, die indessen in der Curve nicht zur Darstellung gelangt sind. Es liegt hier dieselbe Veränderung vor wie in dem vorhergehenden Falle, nämlich eine Stauung im rechten Herzen.



Curve 7.

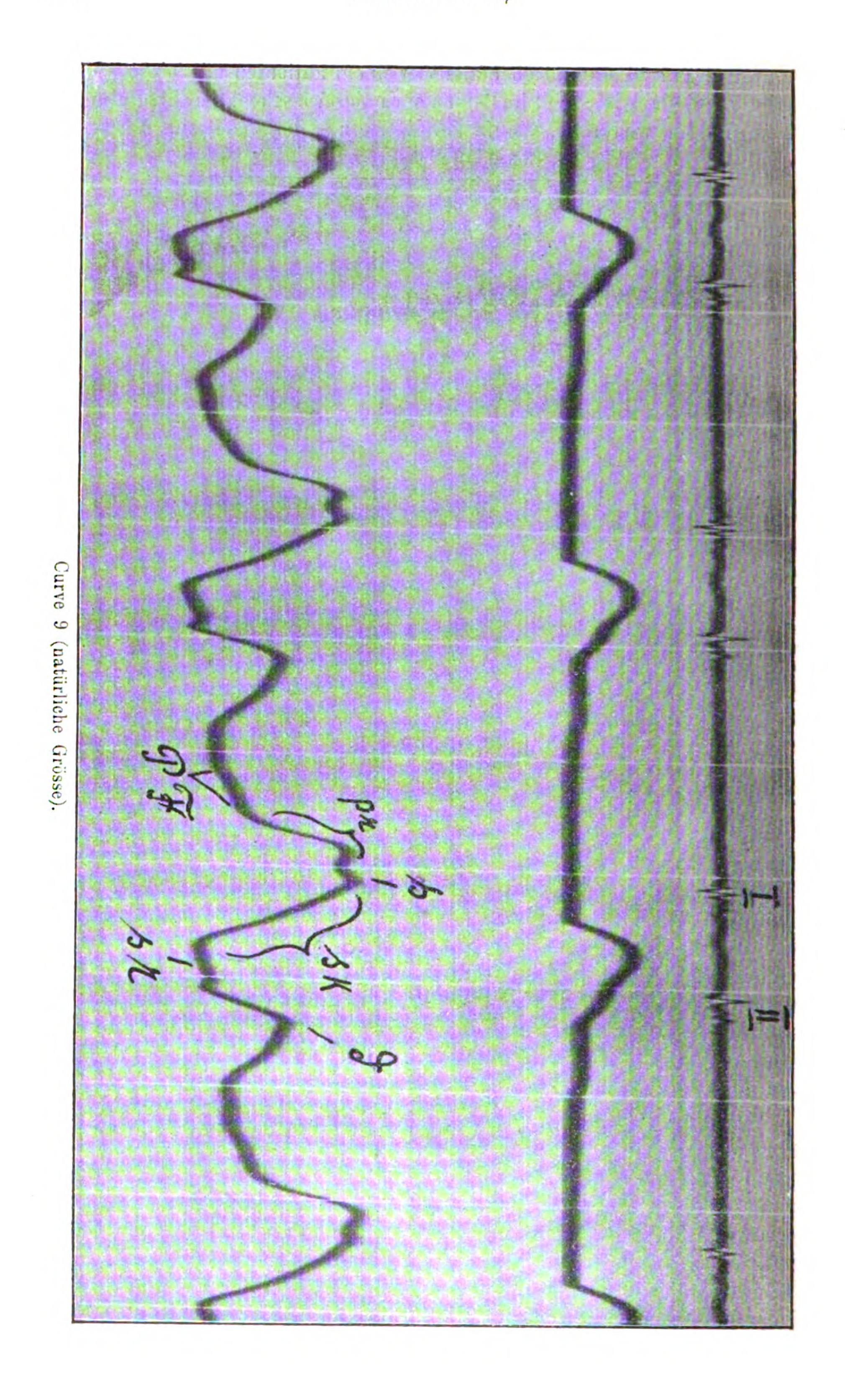
Curve 8 zeigt dieselbe Veränderung bei ungefähr dem gleichen Grade der Stauung. Das Bild stammt ebenfalls von einem Patienten mit leichter Myopathie. Die Collapslinie zeigt im Beginn normales Aussehen. Die Erschwerung kommt erst im weiteren Verlaufe der Entleerung der Vene zum Ausdruck.



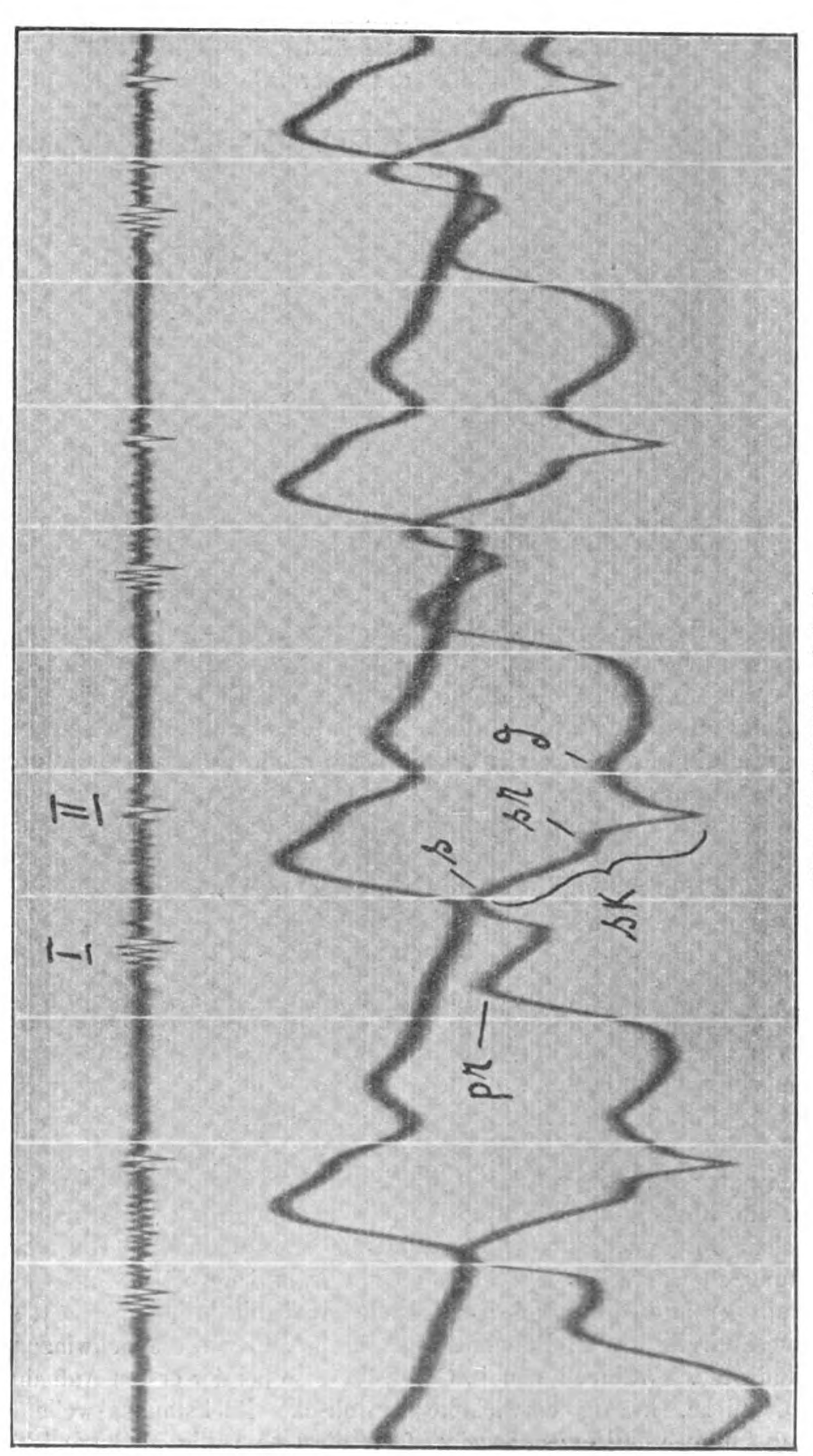
Curve 8.

In Curve 9 ist der Fall einer Mitralstenose dargestellt. Klinisch war der Auscultationsbefund normal. Die Töne hörten sich rein an. Dagegen war der Puls klein, und die Herzfigur entsprach einer ausgesprochenen mitralstenotischen Configuration. In der Curve ist der Herzschall dem Auscultationsbefunde entsprechend normal; der Radialispuls giebt ein für Mitralstenose typisches Bild. Im Venenpuls drückt sich deutlich die Stauung in der rechten Vorkammer aus. Die Collapslinie ist nach der Diastole hin durchgebogen. Besonders deutlich ist die systolische Stauungswelle am Grunde der Collapslinie ausgeprägt. Die grosse Vorhofwelle lässt auf gute Activität des rechten Vorhofes schliessen, ohne dass er zwar fähig ist, sich vollkommen zu entleeren.

Curve 10 stammt von einem jungen Mann, bei dem entweder eine Pulmonalstenose oder ein Septumdefect vorlag. Das Vitium bestand von Jugend auf. Das auffallendste Symptom bei dem Patienten war die enorme Cyanose. Auscultatorisch wurde am lautesten über dem Sternum ein langes systolisches Geräusch gehört. Dasselbe drückt sich in der Curve deutlich aus und geht durch die ganze Austreibungszeit hindurch. Der Arterienpuls bietet nichts Besonderes. In der Venencurve drückt sich wieder die Stauung in der rechten Vorkammer aus durch dieselben Veränderungen der Collapslinie wie in den vorangegangenen Curven. Aus der grossen Vorhofswelle ist ferner die starke Activität der rechten Vorkammer ersichtlich.

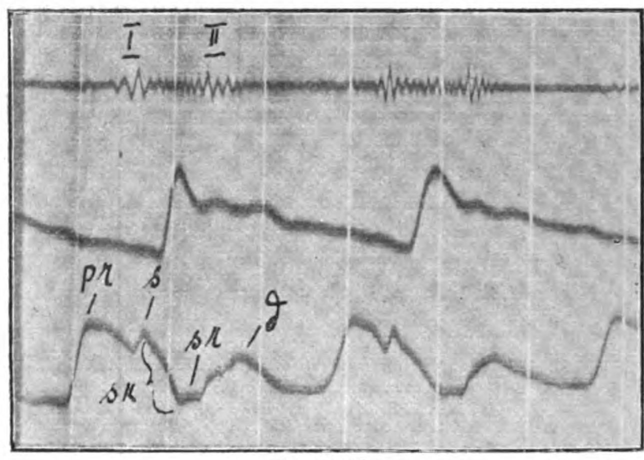


Curve 9 (natürliche Grösse).



Curve 10 (natürliche Grösse).

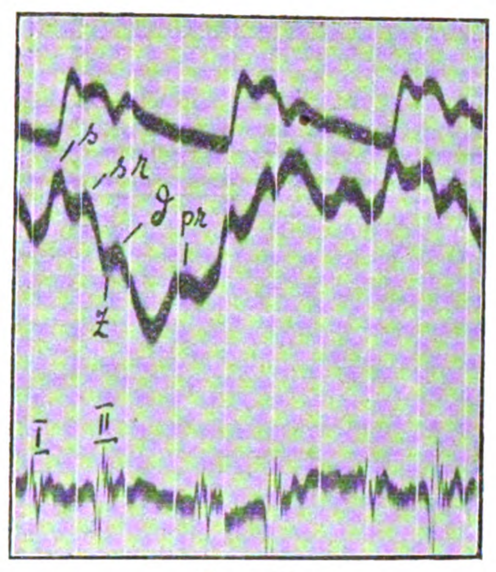
Ein ähnliches Bild giebt Curve 11, die von einem Knaben mit Aortenstenose stammt. Das systolische Geräusch ist deutlich zu sehen. Im Venenpuls ist die Vorhofswelle wieder stark ausgebildet, die Collapslinie erscheint abnorm gekrümmt und am Grunde von einer Stauungswelle gefolgt.



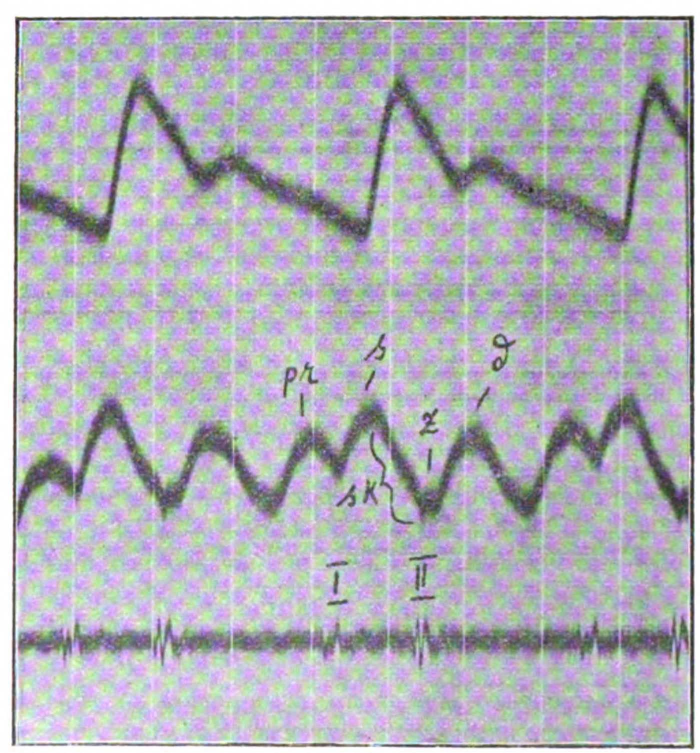
Curve 11.

Curve 12 und 13 stammen von ein- und derselben Patientin, die wegen einer Mitralinsufficienz in stationärer Behandlung war. Curve 12 ist die erste Aufnahme, die zu einer Zeit gewonnen wurde, als leichte Compensationsstörungen vorlagen, die sich in Athemnoth, Herzklopfen und Schwindel bei grösseren körperlichen Bewegungen kundgaben. Objectiv war eine Vergrösserung des Cor nach rechts und links, ein kurzes systolisches Geräusch über der Mitralis und ein accentuirter 2. Pulmonalton festzustellen. Curve 13 wurde mehrere Monate später aufgenommen, nachdem die Patientin als gebessert entlassen war und ihre Beschäftigung wieder aufgenommen hatte. Das Geräusch über der Mitralis war zur Zeit der zweiten Aufnahme nicht mehr so deutlich zu hören, während der 2. Pulmonalton deutlich verstärkt sich anhörte. Das Herz war nur noch mässig vergrössert. Compensationsstörungen bestanden nicht. Die beiden Curven zeigen auf den ersten Blick ein verschiedenes Aussehen, so dass man glauben könnte, sie stammten nicht von ein- und derselben Patientin. Indessen rührt das veränderte Aussehen in den beiden Curven zunächst von dem geänderten Zustande der Patientin her. Zum Theil liegt das aber an der verschiedenen Geschwindigkeit des Papierablaufs (vergl. die die Zeit markirenden Schattenlinien). In Curve 12 ist der Herzschall mit meinem älteren Verfahren ohne besondere Brustwanddämpfung, in Curve 13 dagegen mit einer Dämpfungsplatte, aber ebenfalls mit der älteren Methode gezeichnet. In beiden Curven drückt sich die Accentuirung des 2. Pulmonaltons durch die grössere Schwingungsamplitude aus. Während nun in Curve 12, also bei der ersten Aufnahme, eine deutliche, kräftig entwickelte systolische Rückstauungswelle die Stauung im rechten Herzen anzeigt, fehlt dieselbe völlig in Curve 13 bei der zweiten Aufnahme, nachdem der Zustand der Patientin erheblich gebessert war. Trotz der in Curve 12 unterlaufenen Athemschwankungen

ist die systolische Rückstauungswelle deutlich zu erkennen. In Curve 13 erscheint die diastolische Welle sehr gross. Das erklärt sich aus dem hohen Druck im kleinen Kreislauf, was die Veranlassung ist, dass die Pulmonalisklappe kräftiger als normal eingebogen wird und so eine kräftige diastolische Welle erzeugen kann.



Curve 12.



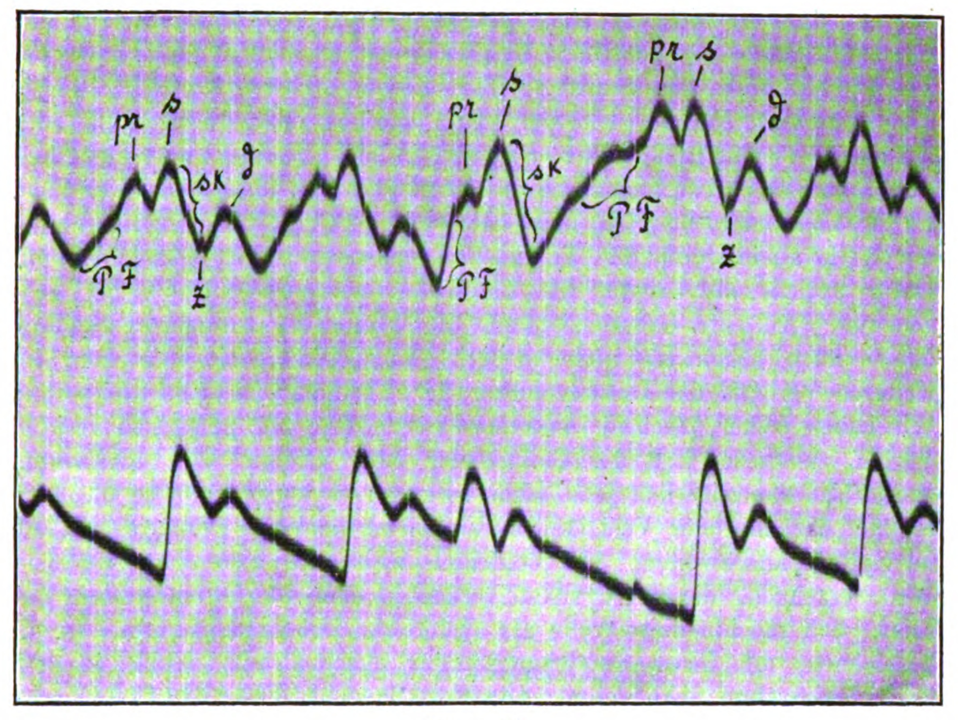
Curve 13.

b) Eine seltenere Form mit Unregelmässigkeit. (Dazu Curve 14.)

In dieser Curve, die von einem Patienten mit postdiphtherischer Myocarditis stammt, ist der Herzschall nicht mitgezeichnet. Die Curve entstammt einer Zeit, als ich meine Herzschallregistrirmethode noch nicht ausgearbeitet hatte. Es ist aber trotzdem leicht, die Curve in ihren Einzelheiten zu verstehen, nachdem durch vergleichendes Studium mit dem Herzschall die Wellen des Venenpulses in ihrem zeitlichen Verhalten geklärt sind. In dem kleinen mit z bezeichneten Zäckchen in der Curve erkennt man leicht den Moment des Pulmonalklappenschlusses, der der diastolischen Welle direct vorangeht. Man sieht den Ausdruck der peripherischen Venenfüllung bei P. F. und auf der Füllungslinie die präsystolische Welle sich aufsetzen. Die Wiederfüllung der Vene ist besonders ausgiebig im Anschluss an die Extrasystole. Die Extrasystole ist atrioventriculär. Man sieht auch an ihr deutlich die Füllung der Vene und die sich darauf aufsetzende Vorhofswelle, im Anschluss daran die systolische Welle mit der Collapslinie. Es fehlt in der extrasystolischen Erhebung des Venenpulses die diastolische Welle mit dem Pulmonalklappenschlusszäckchen. Man beachte das zeitlich vollkommene Zusammenfallen des Fusspunktes der extrapräsystolischen Welle mit dem Fusspunkte des Radialisextrapulses. Die gleichzeitige Contraction des Vorhofs und Ventrikels geht daraus hervor. Eigentlich müsste man erwarten, dass selbst bei völlig gleichzeitiger Zusammenziehung der Vorkammer und Kammer die extrapräsystolische Welle um ein geringes Zeittheilchen früher als der extrasystolische Radialispuls eintrifft. Denn die Jugularvenen liegen ja dem Herzen näher als die Radialarterien. Dass trotz der ungleichen Weglängen die genannten Fusspunkte dennoch zeitlich zusammenfallen, deutet auf eine bestimmte Störung in der Herzrevolution hin. Das Vorhandensein dieser bestimmten Störung findet seine Bestätigung in dem Verhalten der darauffolgenden systolischen Welle mit ihrem Abfall. Der Fusspunkt dieser Welle nämlich liegt ein Zeittheilchen hinter dem Fusspunkt des extrasystolischen Radialispulses und der nun folgende systolische Venencollaps fällt zum Radialispuls beurtheilt in die Diastole (vergl. daneben den darauffolgenden zeitlich normalen Venencollaps bei der nächsten Pulsperiode nach der compensatorischen Pause). Diese zunächst etwas paradox erscheinenden zeitlichen Verhältnisse finden ihre Erklärung darin, dass während der Extrasystole das linke Herz sich früher contrahirt und wieder erschlafft als das rechte. Mit der Annahme einer verspäteten Wellenfortpflanzung können sich die Erscheinungen nicht deuten lassen. Denn selbst wenn eine solche bei der schlechten extrasystolischen Gefässfüllung eintreten mag, so würde das Verhältniss für Vene und Arterie doch gewahrt bleiben. Gegen die Annahme einer verhältnissmässig schlechteren Füllung in der Vene und der so möglichen verspäteten Wellenfortpflanzung in ihr spricht die Grösse der extrasystolischen Venenpulswellen. Die in der Curve repräsentirten Vorgänge am Herzen im Verlaufe der Extrasystole dürften sich also so abspielen, dass sich zuerst das linke, dann das rechte Herz zusammenzieht. Dann erschlafft das linke und später das rechte Herz.



Die Entleerung der Vene erfolgt für das rechte Herz ventrikelsystolisch, für das linke Herz diastolisch. Ueber noch einen wichtigen Punkt gibt die Curve mit Sicherheit Aufschluss, nämlich darüber, dass die systolische Welle in diesem Falle eine rein venöse Welle ist. Denn wäre sie eine mitgetheilte Carotispulsation, dann müsste sie ja ein Zeittheilchen dem zugehörigen Radialispuls vorausgehen. Die Extrasystole zeigt ferner eine ausgiebige Entleerung der Vene. Bei den regulären Perioden der Venencurve erfolgt die Entleerung ventrikelsystolisch, theilweise aber auch diastolisch.



Curve 14.

II. Ventriculäre Formen.

(Dazu Curven 15—23).

Die Entstehung dieser Formen ist mit einer hochgradigen Ueberfüllung des rechten Herzens und der benachbarten Venen, d. h. des gesammten hier in Frage kommenden Systems verbunden. Während bei geringeren Stauungen im rechten Herzen die normale Gestalt des Venenpulses im Wesentlichen nur durch Veränderungen der Collapslinie und durch Auftreten einer Rückstauungswelle geändert wurde, wie wir das bei den atrio-ventriculären Formen sahen, nimmt bei grosser Stauung der Venenpuls ein völlig anderes Aussehen an. Die Entstellung des normalen Pulsbildes wird dabei so hochgradig, dass durchaus andere Curven entstehen. Der besseren Vorstellung halber ist es angebracht, die Vorgänge zu erörtern, die während der Herzrevolution in dem überfüllten System eintreten müssen. Ich bemerke dabei, dass die Blutdruckschwankungen des rechten Herzens sich am besten in die rechte Vena jugularis fort-



pflanzen können, weil die obere Hohlvene mit der rechten Vena anonyma und der jugularis ein annähernd gerades Rohr bildet, während die Vena anonyma sinistra einen starken Bogen macht. Aus diesem Grunde habe ich auch stets den Venenpuls der rechten Vena jugularis verzeichnet.

In dem blutüberfüllten System kann zunächst durch die Vorhofscontraction eine präsystolische Welle sich fortpflanzen und an der Registrirstelle zur Verzeichnung kommen. Bei den meisten ventriculären Formen des Venenpulses fehlt indessen die Vorhofswelle. Das mag daher rühren, dass die Thätigkeit des Vorhofs durch Ueberdehnung gelähmt ist, so dass es nicht zu einer präsystolischen Welle kommt. Die nun folgende Systole des Ventrikels bringt in ihrem Beginn den Schluss der Tricuspidalklappe zu Stande. Mit diesem Schluss entsteht wieder die systolische Welle, bei der wir, wie bei der Besprechung des normalen Venenpulses näher ausgeführt, nicht immer mit Sicherheit eine arterielle Verunreinigung durch Carotispulsation ausschliessen können. Es ist aber wahrscheinlich, dass unter den jetzt erörterten Verhältnissen die Welle allein durch den Tricuspidalklappenschluss zu Stande kommt. Dafür spricht die Grösse, die die Welle bei grossen Stauungen auszeichnet. Auf die Grössenzunahme der Welle bei vermehrter Stauung haben auch schon Hering und Rihl hingewiesen. Es folgt nun im weiteren Verlaufe der Herzrevolution der Fortgang der Ventrikelsystole. Wir haben früher gesehen, dass normaler Weise bei geleertem rechten Vorhof zu dieser Zeit der Collaps der Vene erfolgt. Bei überfülltem Vorhof ist das natürlich jetzt nicht möglich; es muss vielmehr die Vene infolge der mit der Ventrikelcontraction verbundenen Stauungszunahme im System anschwellen. Die Ventrikelsystole wird also eine besondere Welle erzeugen, die die Drucksteigerung in dem überfüllten System anzeigt. Ich möchte diese Welle als systolische Druckstauungswelle (s. d.) bezeichnen, um ihren Entstehungsmodus durch Druckzunahme in dem gestauten System anzudeuten. Die Fortpflanzung dieser Druckstauungswelle zur Peripherie kann durch die geschlossene Tricuspidalklappe natürlich nicht aufgehalten werden; denn die ausgespannte Klappe wirkt wie eine elastische Membrane, welche die Bewegung weitergiebt. Zu einer Insufficienz der Tricuspidalklappe hat die Fortpflanzung der systolischen Druckstauungswelle demnach keine Beziehungen. Auf die in der Litteratur niedergelegten und sich oft widersprechenden Anschauungen der Autoren über den sogenannten „positiven Venenpuls" bei Tricuspidalinsufficienz will ich nicht näher eingehen. Ich verweise zur Orientirung auf die in der Arbeit von Rihl „Das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Verhältnissen" (diese Zeitschrift 1909, Bd. 6) erschöpfend angeführten Literaturangaben. Nach meinen Registrirungen entsteht das Bild des sogenannten „positiven Venenpulses" stets bei hochgradiger Stauung im rechten Herzen und dem benachbarten Venensystem, wie aus den zu erörternden Curven hervorgeht.

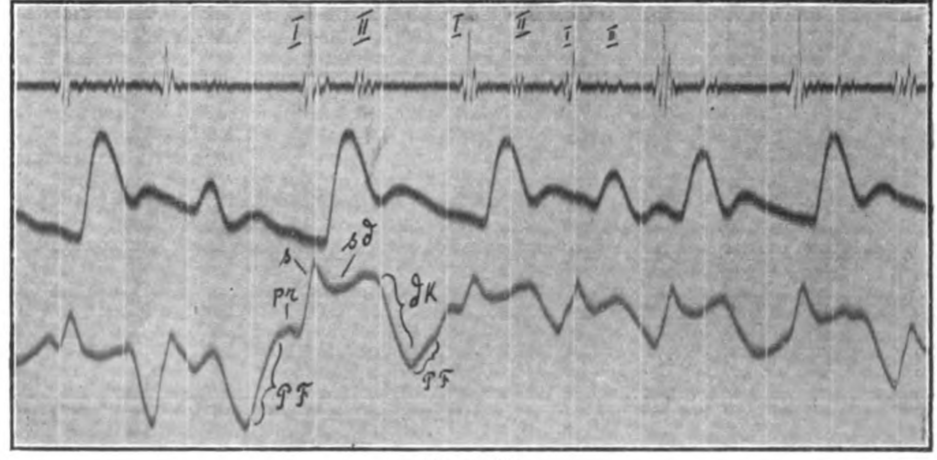
Bei der Ventrikeldiastole nun muss ein Abfluss des Blutes aus den Venen zum Herzen erfolgen, weil der Widerstand durch Drucksenkung im Ventrikel nachlässt; zum geringen Grade vielleicht auch, weil eine Ansaugung durch die elastische Kammerdiastole stattfindet. Der diastolische

Abfluss des Blutes in das schon verhältnissmässig stark gefüllte Herz erzeugt eine Rückstauung, die mit der peripherischen Füllung zusammen oft eine einzige Erhebung darstellt, und deshalb in den Curven dann nicht besonders bezeichnet ist. So ist also auch der diastolische Venencollaps, den ich an allen hier in Frage stehenden Fällen demonstriren kann, ebenfalls der Ausdruck des stark mit Blut überladenen rechten Herzens und der benachbarten Venen, aus denen eben nur während der Diastole ein Abfluss möglich ist. Schon F. Riegel war der diastolische Collaps beim „positiven Venenpuls“ bekannt, aber auch hier im Zusammenhang mit der von ihm angenommenen Tricuspidalinsufficienz.

Hinweisen möchte ich noch auf den Umstand, dass zwischen dem Auftreten der systolischen Rückstauungswelle bei den atrioventriculären Formen und der systolischen Druckstauungswelle bei den ventriculären Formen ein Uebergang bestehen muss. Denn die systolische Rückstauungswelle ist der Ausdruck geringgradiger, die systolische Druckstauungswelle der Ausdruck hochgradiger Stauung im rechten Herzen. Der Uebergang ist dort zu suchen, wo die ventrikelsystolische Entleerung der Vene aufhört und die diastolische Entleerung beginnt. Wo in der Curve also noch ein deutlicher systolischer Venencollaps vorhanden ist, liegt eine Rückstauungswelle, wo dagegen ein diastolischer Collaps besteht, eine Druckstauungswelle vor. Auch das Vorkommen eines systolischen Collapses zusammen mit dem diastolischen deutet auf den Uebergang hin zwischen Stauungen mässigen und höheren Grades. Solche Vorgänge zeigen Curve 14 und die schon früher besprochene Curve 5. Besonders charakteristische Curven für dieses Vorkommniss habe ich erst in letzter Zeit gewonnen, nach Abschluss der vorliegenden Arbeit. Ich werde sie in einer späteren ergänzenden Mittheilung bringen.

Erklärungen zu den Curven.

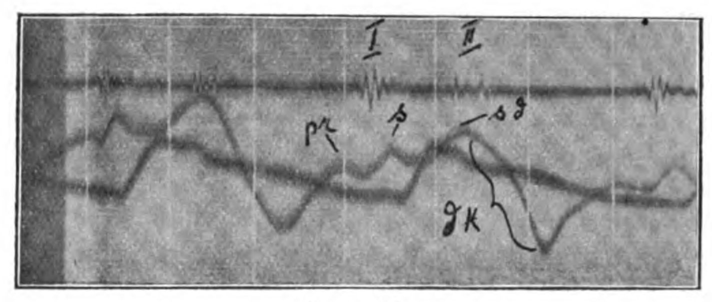
Curve 15 stammt von einem Patienten mit einem myopathischen Herzen. Das Herz war vergrössert, die Herzthätigkeit unregelmässig. Die Töne hörten sich rein an. Die Venae jugulares pulsirten deutlich.



Curve 15.

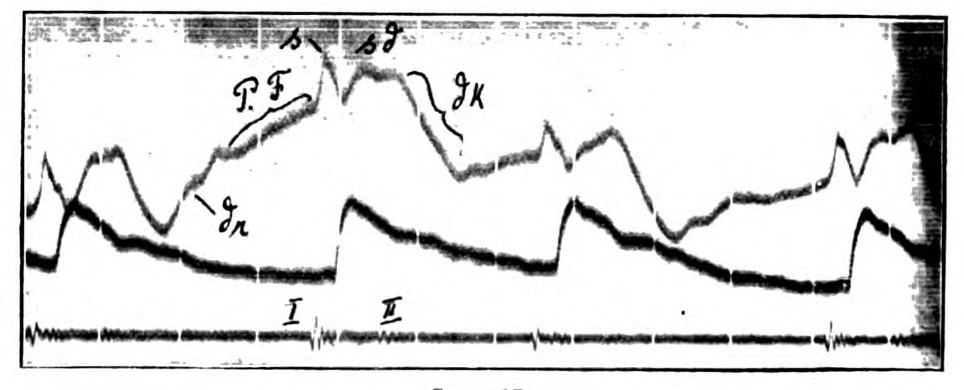
Die Pulsationen imponirten als sogenannter positiver Venenpuls; denn gleichzeitig mit dem Arterienpuls traten die pulsatorischen Erhebungen auf. Man sieht an einzelnen Perioden auf der peripherischen Venenfüllung die Vorhofswelle sich aufsetzen, an anderen Stellen wiederum fehlt sie. Neben der systolischen Welle sieht man während der Austreibungszeit die systolische Druckstauungswelle beginnen, die bis zum Anfang der Diastole anschwillt. Dann erfolgt der diastolische Collaps. Vergleiche dazu den Herzschall.

Dasselbe Bild gibt Curve 16, die gleichfalls von einem Mann mit höhergradiger Stauung in einem myopathischen Herzen stammt. Der Patient bot die gleichen Erscheinungen klinisch dar wie im vorhergehenden Fall. Es fehlten nur die Unregelmässigkeiten.

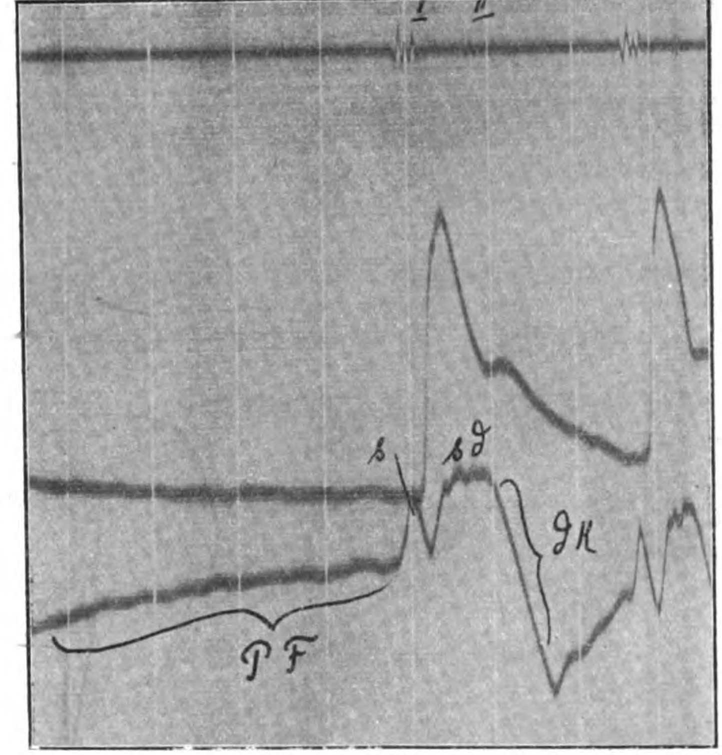


Curve 16.

Curve 17 und Curve 18 stammen von ein- und demselben Patienten, der ebenfalls an einer Myopathie höheren Grades litt. Der Puls zeigte die Beschaffenheit des Irregularis perpetuus mit deutlichen Pulsationen der Halsvenen, die wiederum als positiver Venenpuls imponirten. Man sieht neben der systolischen Welle wieder die systolische Druckstauungswelle zwischen dem ersten und zweiten Ton sich einschieben und dann den diastolischen Collaps der Vene. In Curve 18 ist die peripherische Venenfüllung besonders gut zu sehen, weil eine längere Intermittenz besteht. (Siehe den Anfangstheil in Curve 18.)

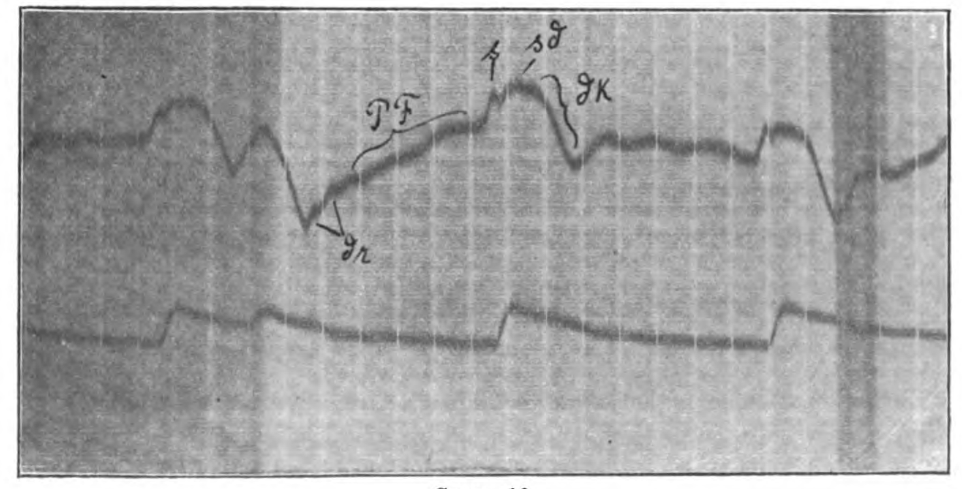


Curve 17.



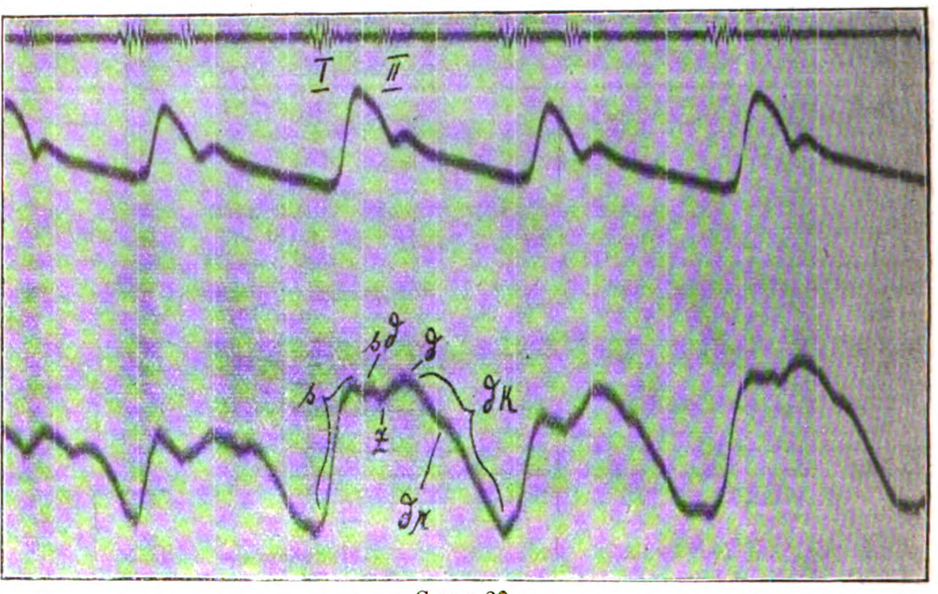
Curve 18.

Curve 19 stammt aus älterer Zeit. Der Herzschall ist hier nicht mitgezeichnet. Es ist aber nicht schwer, auch hier die Einzelheiten in der Curve zu erkennen, die peripherische Venenfüllung, die systolische Welle, die systolische Druckstauungswelle und den diastolischen Collaps. Bei der Extrasystole gehen die beiden systolischen Wellen in einander über. Der Patient war hochgradig myopathisch und hatte starke positive Venenpulsationen am Halse.



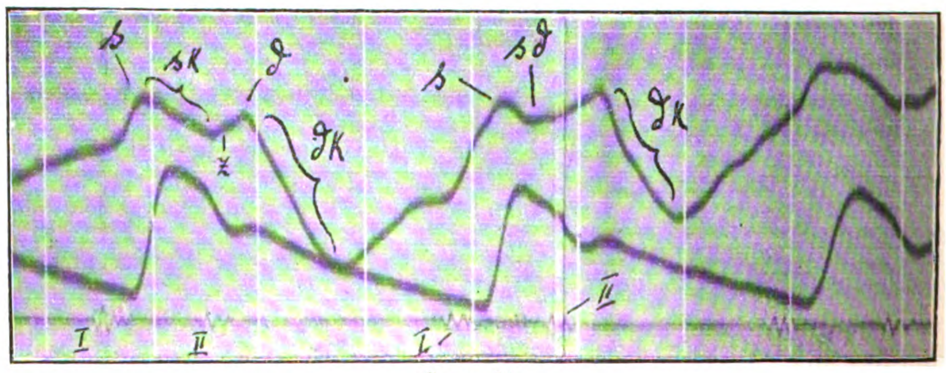
Curve 19.

Curve 20 ist von einem älteren Patienten mit Coronarsklerose gewonnen. Man sieht entsprechend den kleineren Arterienpulswellen auch die zugehörigen Venenpulse kleiner. Die systolische Welle erscheint gross, die darauffolgende Druckwelle kleiner. Im Anschluss an das Pulmonalklappenschlusszäckchen sieht man die gut ausgebildete diastolische Welle, deren abfallender Schenkel in den diastolischen Collaps übergeht unter Bildung einer diastolischen Rückstauungswelle.



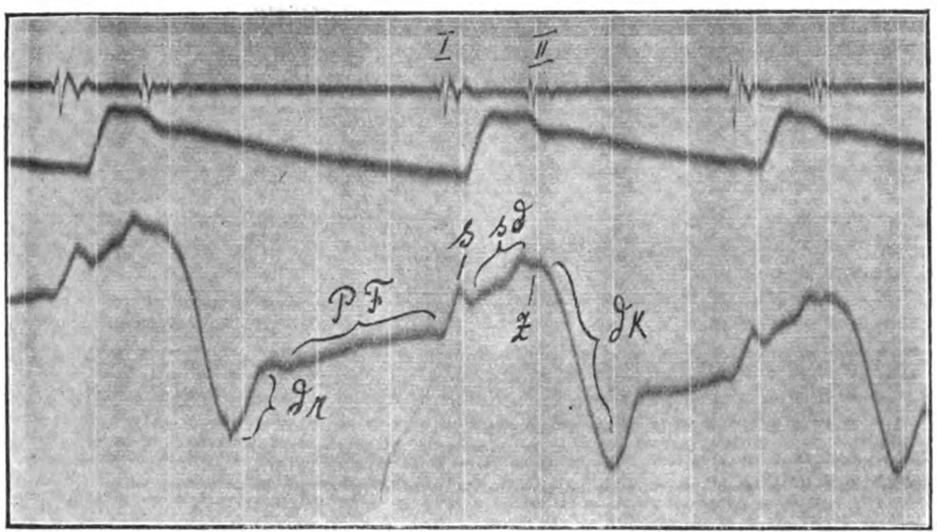
Curve 20.

In Curve 21 sieht man in der ersten Pulsperiode bei sk die Andeutung eines systolischen Collapses, dann das Pulmonalklappenschlusszäckchen mit dem Beginn der diastolischen Welle, die in den tiefen diastolischen Abfall übergeht. In der zweiten Periode beginnt aber während der Austreibungszeit die systolische Druckstauungswelle. Ein systolischer Collaps ist hier auch nicht angedeutet. Diese Erscheinungen hängen offenbar mit geringen Schwankungen der Füllung im System zusammen. Die auf den diastolischen Collaps folgende Erhebung setzt sich zusammen aus einer diastolischen Rückstauung und der peripherischen Venenfüllung. Eine präsystolische Welle hebt sich wie bei den meisten hierher gehörenden Formen nicht ab.



Curve 21.

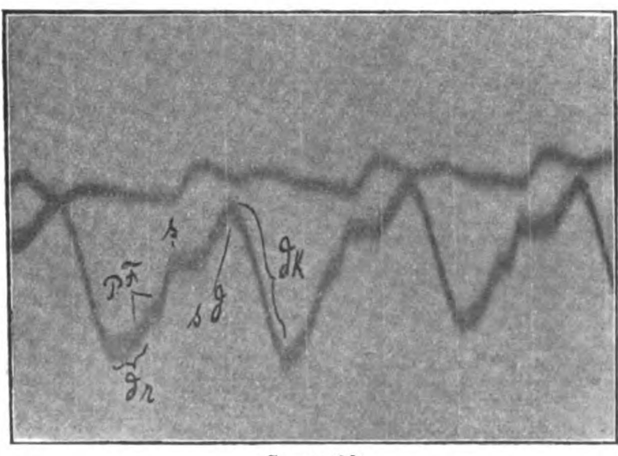
In Curve 22 ist der Fall einer Patientin dargestellt, die neben einer Myopathie, die offenbar secundär war, an Mitralstenose litt. Das Herz war im Röntgenbilde stark vergrössert und ausgesprochen mitralstenotisch configurirt. Starke strangförmige Schatten an der Spitze wiesen auf Verwachsungen hin, die aber auch an anderen Stellen zu sehen waren.



Curve 22.

Es wurde auch die Gegend des Spitzenstosses systolisch eingezogen. Auscultatorisch war im Anschluss an den 2. Ton ein leises protodiastolisches Geräusch zu hören, das in der Curve, besonders in der ersten Herzperiode zu erkennen ist. Der Venenpuls zeigt wieder die Merkzeichen hochgradiger Ueberfüllung des Systems. Die systolische Druckzunahme im Manometer äussert sich in zwei von einander abgesetzten systolischen Druckstauungswellen.

Im Anschluss an den tiefen diastolischen Collaps kommt es noch zu einer grösseren Rückstauung, an die sich die Erhebung der peripherischen Füllung der Vene anschliesst. Die bestehende Verwachsung des Herzens mit der Brustwand mag den diastolischen Collaps unterstützen, da das



Curve 23.

den Abfluss hemmende Moment der Auxocardie an Wirksamkeit verliert. Erzeugt wird derselbe aber hauptsächlich wie in den vorher beschriebenen Fällen bei der bestehenden Ueberfüllung des Systems durch die diastolische Erschlaffung der Ventrikelwand.

Zum Schluss bringe ich in No. 23 noch eine Curve ohne Herzschall die ebenfalls von einer Myopathie mit starkem „positiven Venenpuls" stammt. Die Einzelheiten im Venenpuls lassen sich gut erkennen. Zur zeitlichen Orientirung vergleiche man den Beginn des Venencollapses mit dem Beginn der dicroten Welle des Radialpulses. Die Entleerung der Vene während der Diastole ist daraus ersichtlich.

Schlusswort.

Ich kann die Ergebnisse meiner combinirten Registrirmethodik in folgenden Sätzen kurz zusammenfassen:

1. Die pulsirende Jugularvene besitzt die Eigenschaften eines hochempfindlichen elastischen Manometers, welches Stauungszustände im rechten Herzen getreu anzuzeigen vermag.
2. Bei Stauungen mässigen Grades ändert sich die normale Gestalt des Venenpulses in charakteristischer Weise, wobei unter Fortbestehen der drei typischen Wellen der atrio-ventriculäre Charakter des normalen Venenpulses erhalten bleibt. Die Aenderungen bestehen in einer mehr oder mindergradigen Verbiegung der Collapslinie des systolischen Venencollapses, als Ausdruck einer Erschwerung des Abflusses, und in dem Auftreten einer systolischen Rückstauungswelle (sr).
3. Hochgradige Stauungen im rechten Herzen führen zu hochgradigen Veränderungen des normalen Venenpulsbildes. Die normale atrioventriculäre Form macht bei diesen Zuständen der ventriculären Form Platz. Anstelle des normalen systolischen Venencollapses tritt die systolische Druckstauungswelle (sd) auf (sogenannter positiver Venenpuls). Die Collabirung der Vene erfolgt herzdiastolisch oft unter Bildung einer diastolischen Rückstauungswelle.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass die combinirte Registrirmethode einen grossen klinischen Werth besitzt für die Functionsprüfung des Herzens, indem seine mechanische Arbeitsleistung als Pumpwerk beurtheilt und der Grad der mechanischen Functionsstörung curvenmässig dargestellt werden kann.

Litteratur.

1) H. Bamberger, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens. Wien 1857.
2) Derselbe, Beobachtungen über den Venenpuls. Würzburg. med. Zeitschr. 1863. Bd. 4.
3) N. Friedreich, Ueber den Venenpuls. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 1. 1866.
4) F. Riegel, Ueber den normalen und pathologischen Venenpuls. Dieselbe Zeitschrift. Bd. 31. 1882.
5) J. Mackenzie, Die Lehre vom Puls. (Aus dem Englischen von A. Deutsch.) Frankfurt a. M. 1904.
6) J. Rihl, Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen. Diese Zeitschr. 1909. Bd. 6.
7) R. Ohm, Zur Lehre vom Venenpuls. Diese Zeitschrift. 1911. Bd. 9.



XXXVII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité.

Quantitative Scatol-Indolbestimmung in den Fäces.

Von

Dr. **Curt Moewes.**

Auf Anregung von Prof. Brugsch haben wir den Versuch gemacht, um den Grad der Stuhlfäulniss mit einigermaassen Sicherheit zu schätzen, den Indol-Scatolgehalt der Stühle chromophotometrisch zu messen. Veranlassung gab dazu die Untersuchung des Urobilinogengehalts der Stühle von Brugsch und Retzlaff (siehe dieses Heft, S. 508). Wir verwandten folgende Methodik:

Die (Tagesmenge-) Fäces werden im Verhältniss 30 : 200 mit Wasser in einer Reibschale fein verrieben und so aufgeschwemmt. Diese Fäcesverdünnung wird durch Dampfstromdestillation mit 1 Liter Wasser abdestillirt. Vom (gemessenen) Destillat werden 200 ccm mit 50 ccm Ligroin ausgeschüttelt und an einer bestimmten Menge (10 ccm des Ligroinextractes) die Ehrlich'sche Dimethylamidobenzaldehydreaction angestellt (man verwendet 1 ccm einer 2proc. Dimethylamidobenzaldehyd-Lösung in 20 pCt. HCl, schüttelt gut durch, löst den sich absetzenden Farbstoff in 4 ccm Aq. dest.). Nunmehr wird im Plesch'schen Kolbenkeilchromophotometer die Färbung verglichen mit der Farbreaction eines Indol-Scatolgemisches einer Concentration von Indol-Scatol ana 1:100000, die in ganz gleicher Weise hergestellt ist.

Die Testlösung muss frisch bereitet sein und die Reaction in derselben Zeit mit der Testlösung ausgeführt sein, wie die mit dem Destillat, und zwar werden wieder 200 ccm eines Indol-Scatolgemisches 1:100000 (hergestellt durch Vermischen der Lösung Indol 1 : 50 000 und Scatol 1 : 50 000 zu gleichen Theilen) mit 50 ccm Ligroin ausgeschüttelt und vom Extract 10 ccm mit 1 ccm Reagens und 4 ccm H_2O versetzt.

Im Kolbenkeilchromophotometer ergaben die Fäcesdestillate einen Werth von 16—64 pCt. des Indol-Scatolgemisches. Dabei hat sich zur Anstellung der Reaction und Vergleichung für Fäces am Vortheilhaftesten die Verwendung eines Indol-Scatolgemisches zu gleichen Theilen erwiesen.

Ohne Extraction des Destillates mit Ligroin fällt die Reaction nur schwach aus und tritt auch erst nach längerer Zeit auf.

Die von uns erhaltenen Werthe betrugen (pCt.-Gehalt auf 100 g Tageskoth (frisch) berechnet):

1	0,0121 g	6	0,024 g
2	0,0163 g	7	0,012 g
3	0,008 g	8	0,015 g
4	0,0221 g	9	0,0173 g
5	0,021 g	10	0,0209 g



XXXVIII.

Zur Frage des Herzschlagvolumens.

Bemerkung zur Arbeit von O. Müller und K. Finckh in dieser Zeitschrift, Bd. 11, H. 2.

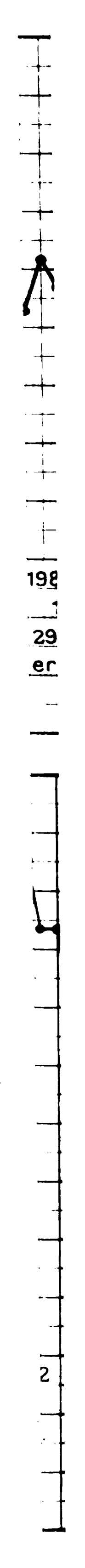
Von

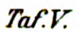
Prof. Dr. **Mohr** (Halle).

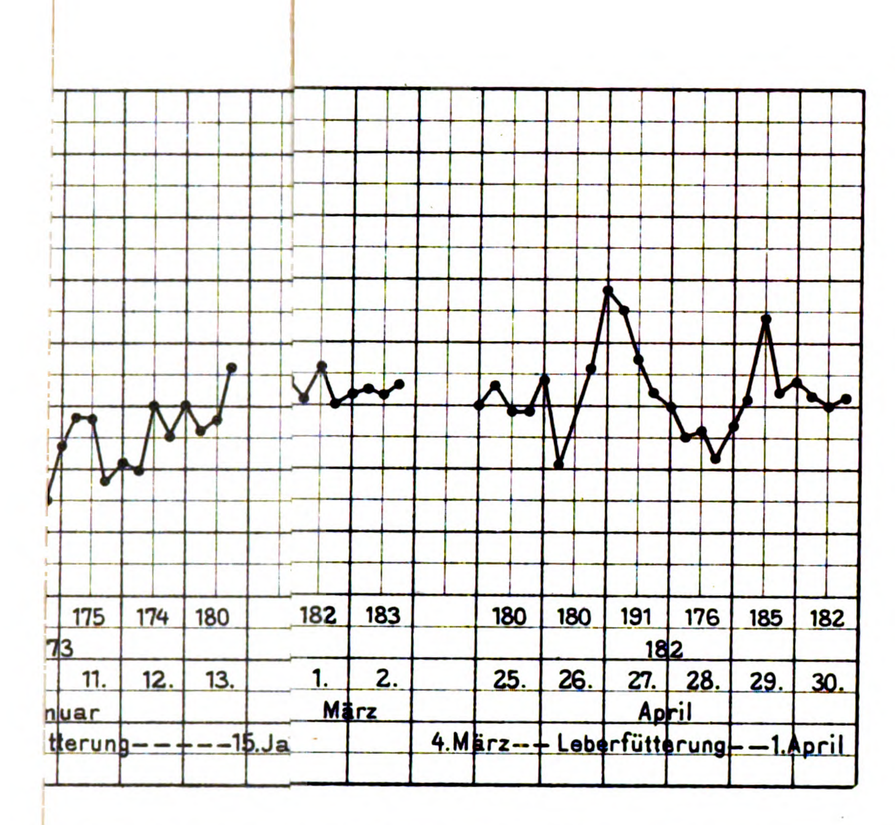
In einer Fussnote am Schluss ihrer Arbeit erwähnen die Autoren die Arbeit von F. Schapals (diese Zeitschr., Bd. 10, Heft 2), der bei zahlreichen Versuchen über die Kreislaufswirkung verschieden temperirter Bäder beim Menschen zu entgegengesetzten Resultaten als Müller und Finckh gekommen ist. Die Kritik, die Müller und Finckh an den Resultaten dieser Arbeit üben, könnte bei dem, der die Schapals'sche Arbeit nicht kennt, den Eindruck erwecken, als wären die Schlussfolgerungen allein auf das Ergebniss der Röntgenuntersuchung des Herzens nach dem Bade gegründet. In Wirklichkeit ist Schapals (wie Kraus, Bornstein) auf Grund zahlenmässiger Daten zu seiner von Müller und Finckh abweichenden Auffassung gekommen und hat das Ergebniss der Röntgenuntersuchung mit kritischen Bemerkungen als Stütze für die auf anderem Wege gewonnenen Resultate verwerthen können. Beide Methoden haben gezeigt, dass im extrem, bis zur Grenze der Erträglichkeit, heissen Bade die mit der Plesch'schen Methode erzielten Zahlen für das Schlagvolumen kleiner sind als in der Norm, und dass das sofort beim Verlassen des Bades aufgenommene Röntgenbild eine Verkleinerung der Herzmasse erkennen und eine solche des Volumens errechnen lässt. Das Umgekehrte ist beim kalten Bade der Fall. Daraus lässt sich schliessen, da Schapals in der Nachprüfung der Plesch'schen Methode deren Brauchbarkeit für den Herzgesunden nachgewiesen hat, dass die aus dem Thierexperiment gewonnene Ansicht Müller's für die Verhältnisse beim Menschen nicht richtig sein kann. Wenn jemand durch das extrem heisse Bad vor dem Collaps steht, und das war bei den beiden Versuchspersonen von Schapals gerade dort der Fall, wo die Röntgenuntersuchung angeschlossen wurde — bei genauer Lectüre der Arbeit wird man bei Schapals diese specielle Angabe auch finden — hat er eben keinen hohen Blutdruck und kein vergrössertes Schlagvolumen. Auch bei Temperaturen von 39—40° ist übrigens das Schlagvolumen bereits verringert. Der Einwand von Müller und Finckh ist demnach nicht stichhaltig.

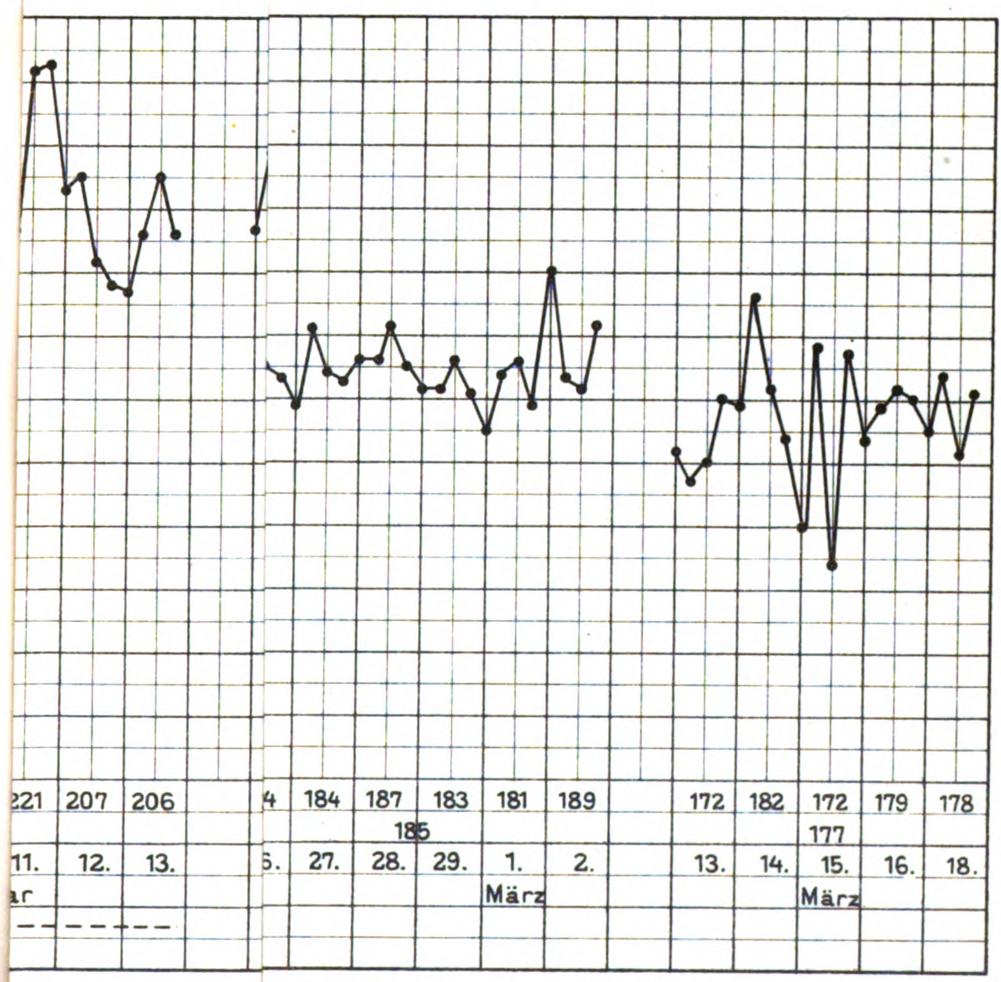
Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



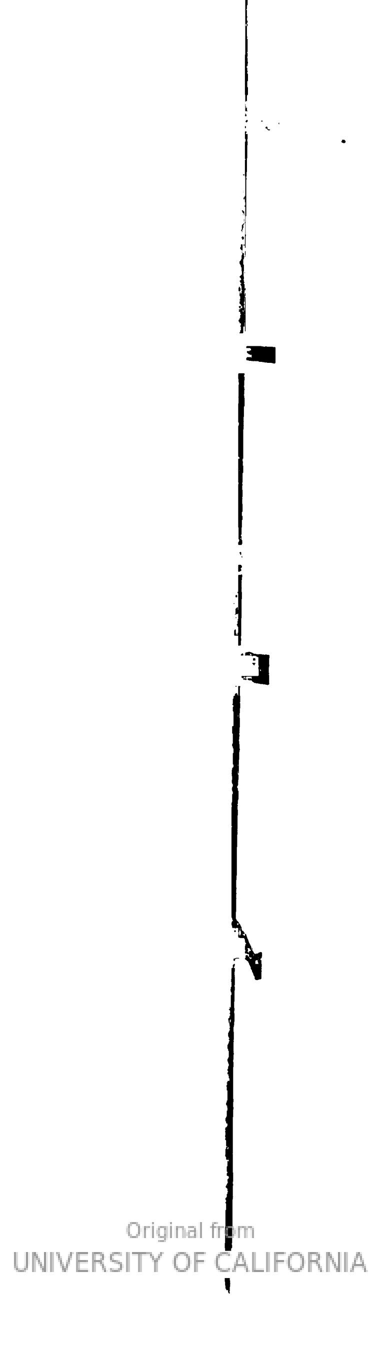



Taf. V.





E. Laue, Lith. Anst. Berlin.








v.11
1913
Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.
23667
MAY 31 1934
JUN 22 1933
23667

